

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 1 2017

Симпозиум



ПЕДИАТРИЯ

- Аномалия Эбштейна
- Самый частый иммунодефицит
- Лихорадка у детей с ОРЗ
- Рахит
- Экспертный совет
- Гастроэнтерологические осложнения химиотерапии у детей

Коллоквиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Рефлюкс-нефропатии
- Антибактериальная терапия инфекций мочевой системы и нейрогенная дисфункция
- Острый постстрептококковый гломерулонефрит
- Гемолитико-уремический синдром

Актуальная тема

- Внутрибольничная инфекция в акушерском стационаре
- Факторы риска неалкогольной жировой болезни печени
- Ферментозаместительная терапия алкогольного панкреатита

Клинические исследования

- Противовирусная терапия у детей с острым обструктивным бронхитом
- Использование композиции эфирных масел для профилактики острых респираторных инфекций в организованных детских коллективах

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**



Январь **Февраль** **Март** **Апрель**

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

Педиатрия
Уронефрология

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

Кардиология Ангиология
Гастроэнтерология Гепатология

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

Эндокринология
Гинекология

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

Аллергология
Ревматология

Май **Июнь** **Июль** **Август**

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

Психоневрология
Дерматовенерология

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

Педиатрия
Нутрициология

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

Кардиология
Ангиология
Ревматология

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

Гастроэнтерология
Гепатология
Проктология

Сентябрь **Октябрь** **Ноябрь** **Декабрь**

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

Уронефрология
Педиатрия
Неонатология

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

Бронхопневмонология
ЛОР-заболевания
Психоневрология

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

Дерматовенерология
Инфекции
Вакцинопрофилактика

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

Гинекология
Эндокринология

Акция журнала «Лечащий врач» – ПОДАРОК КОЛЛЕГАМ

С 1 января по 28 февраля журнал «Лечащий врач» проводит акцию «ПОДАРОК КОЛЛЕГАМ». Оформите подписку на печатную версию журнала «Лечащий врач», а мы подарим вашему другу или коллеге подписку на pdf-версию журнала.

Для того, чтобы подарок дошел до адресата, вам нужно сообщить нам его ФИО и адрес электронной почты. Отправьте информацию с темой письма «Лечащий врач – подарок коллеге» по адресу:

dzuba@osp.ru для Надежды Дзюба.

Оформить подписку на журнал легко на сайте

<http://www.lvrach.ru/subscribe/>



Лечащий Врач

№1 январь 2017

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854

Факс: (495) 725-4783

E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Юридический адрес: 127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© 2015 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

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

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы:

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 «ОСП-Паблিশ»,
127254, г. Москва, ул. Руставели,
д. 12А, стр. 2, ком. 31.

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

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

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



ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые читатели!

Как всегда, новый год начинается с выпуска журнала, в котором главными темами являются педиатрия и уро-нефрология. Статьи, представленные в этом номере, освещают самые разные проблемы, с которыми сталкиваются в своей практике врачи-педиатры: от иммунодефицита до такой патологии, как аномалия Эбштейна. Очень интересная статья проф. С.В.Бельмера и соавт. «Диагностика и лечение гастроэнтерологических осложнений химиотерапии у онкогематологических больных в педиатрической практике». В статье дана классификация этого воспалительного процесса слизистой оболочки ЖКТ вследствие проведенной химиотерапии или лучевого лечения; описаны разнообразные клинические проявления мукозита. Даны практические рекомендации по назначению адекватной диеты и лечению этого осложнения. Как ни грустно, но, учитывая рост заболеваемости злокачественными новообразованиями у детей и подростков в нашей стране, с этой патологией встретятся многие педиатры. И от их знаний будет зависеть жизнь ребенка.

Желаю вам интересного и познавательного чтения,

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

Medical Journal Лечащий Врач

Январь 2017, № 1

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



Новости

News

Симпозиум

Symposium

Достижения, события, факты	5
Achievements, developments, facts	5
Аномалия Эбштейна: операция конусной реконструкции — первый опыт анатомической коррекции/ В. А. Болсуновский, Г. Г. Хубулава, Г. А. Новик, М. В. Жданова, Р. Р. Мовсесян, С. Е. Шорохов, М. С. Хохлунов, А. В. Болсуновский	7
Ebstein's anomaly: etiology, pathogenesis and cone reconstruction of the tricuspid valve as a first experience in anatomic repair/ V. A. Bolsunovsky, G. G. Hubulava, G. A. Novik, M. V. Zhdanova, R. R. Movsesyan, S. E. Shorokhov, M. S. Khokhlunov, A. V. Bolsunovsky	7
Самый частый иммунодефицит/ Л. А. Федорова, Е. С. Пушкова, И. А. Корсунский, А. П. Продеус	11
The most frequent immunodeficiency/ L. A. Fedorova, E. S. Pushkova, I. A. Korsunsky, A. P. Prodeus	11
Уверенность родителей в эффективности и безопасности подходов к лечению лихорадки у детей с острыми респираторными заболеваниями/ А. М. Закирова, О. И. Пикуза, А. В. Пикуза, Л. Ф. Рашитов	16
Confidence of parents in efficiency and safety of approaches to treatment to treatment of fever in children with acute respiratory diseases/ A. M. Zakirova, O. I. Pikuza, A. V. Pikuza, L. F. Rashitov	16
Рахит: соматоневрология и невропедиатрия/ В. М. Студеникин	20
Rickets: somatoneurology and neuropediatrics/ V. M. Studenikin	20
Экспертный совет «Академия нутрициологии и микробиологии пищеварительного тракта»	24
Expert council — Academy of nutritiology and microbiology of gastrointestinal tract	24
Диагностика и лечение гастроэнтерологических осложнений химиотерапии у онкогематологических больных в педиатрической практике/ Е. К. Донюш, О. А. Тиганова, М. Н. Абузин, С. В. Бельмер	27
Diagnostics and treatment of gastroenterological complications of chemotherapy in oncohematologic patients in pediatric practice/ E. K. Donyush, O. A. Tiganova, M. N. Abuzin, S. V. Belmer	27
Под стекло	34
Under the glass	34

Коллоквиум

Colloquium



Актуальная тема

Topical theme

Клинические исследования

Clinical trials

Alma mater

Эндотелиальная дисфункция – основа прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Е. В. Гунькова, С. В. Плотникова	36
Endothelial dysfunction as a basis of progression of reflux nephropathy in children/ I. V. Zorin, A. A. Vyalkova, E. V. Gunkova, S. V. Plotnikova	36
Обоснование антибактериальной терапии инфекций мочевой системы у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря/ Ю. Б. Белан, Т. А. Морозова	40
Validation of antibacterial therapy of urinary infection in children with neurogenic dysfunction of urinary bladder/ Yu. B. Belan, T. A. Morozova	40
Острый постстрептококковый (постинфекционный) гломерулонефрит/ А. В. Малкоч, А. Ю. Николаев, Н. Н. Филатова	44
Acute post-streptococcal (post-infectious) glomerulonephritis/ A. V. Malkoch, A. Yu. Nikolaev, N. N. Filatova	44
Гемолитико-уремический синдром у детей Оренбургской области/ Е. В. Гунькова, А. А. Вялкова, И. В. Зорин	49
Hemolytic uremic syndrome in children in Orenburg region/ E. V. Gunkova, A. A. Vyalkova, I. V. Zorin	49
Мониторинг внутрибольничной инфекции в акушерском стационаре/ В. Н. Кузьмин	52
Monitoring of intrahospital infection in obstetrical clinic/ V. N. Kuzmin	52
Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезни печени/ Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун	58
Assessment of risk factors of nonalcoholic fatty liver disease/ G. E. Roytberg, O. O. Sharkhun	58
Особенности ферментозаместительной терапии алкогольного панкреатита/ Л. В. Винокурова, Г. Г. Варванина, Е. А. Дубцова, А. В. Смирнова, М. А. Агафонов	62
Characteristics of enzyme replacement therapy of alcohol-associated pancreatitis/ L. V. Vinokurova, G. G. Varvanina, E. A. Dubtsova, A. V. Smirnova, M. A. Agafonov	62
Оценка эффективности противовирусной терапии у детей с острым обструктивным бронхитом/ Е. Г. Кондюрина, И. О. Тюленева, Е. И. Бурцева, С. В. Трушакова, Е. А. Мукашева, А. А. Виноградова, Т. Н. Елкина, В. В. Зеленская	65
Evaluation of efficacy of antiviral therapy in children with obstructive bronchitis/ E. G. Kondyurina, I. O. Tyuleneva, E. I. Burtseva, S. V. Trushakova, E. A. Mukasheva, A. A. Vinogradova, T. N. Elkina, V. V. Zelenskaya	65
Эффективность использования композиции эфирных масел для профилактики острых респираторных инфекций в организованных детских коллективах/ Е. И. Данилова, О. Ю. Трусова, В. В. Суменко, А. Н. Рощупкин, Е. К. Конева	71
Efficiency of use of essential oil composition for prevention of acute respiratory viral infections in organized groups of children/ E. I. Danilova, O. Yu. Trusova, V. V. Sumenko, A. N. Roschupkin, E. K. Koneva	71
Последипломное образование	75
Postgraduate education	75
Предметный указатель за 2016 год	76
Subject heading 2016	76

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАН, 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 РАН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, 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 РАН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАН, 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, академик РАН, НЦЗД РАН, 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 РАН, 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 РАН, 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 РАН, 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 РАН, 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 РАН, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Юшук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov (Москва)

Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)

З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)

С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)

Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)

Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)

Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)

Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)

Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)

Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)

С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)

Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)

С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)

Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)

Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)

Я. И. Левин/ Ya. I. Levin (Москва)

М. А. Ливзан/ M. A. Livzan (Омск)

Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk (Москва)

Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze (Москва)

С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev (С.-Петербург)

Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina (Москва)

Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin (Москва)

А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan (Москва)

С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda (Волгоград)

Г. А. Новик/ G. A. Novik (С.-Петербург)

В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)

Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)

А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)

А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)

В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)

Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky (Москва)

Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub (С.-Петербург)

Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova (Москва)

Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina (Москва)

Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova (Москва)

Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova (Москва)

Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova (Москва)

М. Н. Шаров/ M. N. Sharov (Москва)

В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo (Москва)

А. М. Шилов/ A. M. Shilov (Москва)

Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik (Москва)

П. Л. Щербakov/ P. L. Scherbakov (Москва)

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

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Как избежать опасных лекарственных комбинаций и лечиться рационально

Более 90% людей не менее одного раза в год переносят «простудное» заболевание. Более 80% всех вызовов врача на дом в России обусловлено заболеваниями ОРВИ, но гораздо большее число заболевших легкими или атипичными формами к врачам не обращаются вовсе, полагаясь на консультацию фармацевта.

Проблема самолечения известна давно — 70% опрошенных россиян посещают врача только в случае крайней необходимости, 63% россиян склонны сами экспериментировать и принимать неизвестные препараты в разных комбинациях, при этом только 32% из всех опрошенных признают, что боятся принимать несколько препаратов одновременно. Беспорядочный самостоятельный подбор препаратов рискован и опасен.

Лекарственные взаимодействия — это изменение эффективности и безопасности одного лекарственного средства при одновременном или последовательном его применении с другими. Потенциально опасными комбинациями лекарственных средств называют те, чьи взаимодействия приводят к небезопасной для здоровья терапии.

Исследования лекарственных взаимодействий выявляют следующую закономерность:

- прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов;
- прием 5 лекарственных средств увеличивает частоту таких эффектов до 50%;
- при приеме 10 препаратов этот показатель достигает 100%.

Согласно данным компании «Буарон», 17–23% всех существующих комбинаций лекарственных средств потенциально опасны. В США ежегодно от побочных эффектов умирают 160 000 больных. Глобальный характер, как в мире, так и в России в частности, носит избыточное применение системных антибиотиков при лечении ОРВИ. В России в поликлиниках назначают системную антибактериальную терапию в 65–85%, в стационарах — в 98%. При этом необоснованное назначение антибиотиков происходит в 19% случаев.

В настоящий момент информация о рисках применения разных категорий лекарственных средств постепенно накапливается и их использование становится более ограниченным. Рациональное лечение ОРВИ должно предусматривать не только «правильное назначение» лекарственных средств, купирующих симптомы заболевания, но и применение безопасных и неперегруженных препаратами схем лечения. Целесообразно включать в такие схемы препараты, не вступающие в опасные лекарственные взаимодействия с другими средствами, но при этом достаточно эффективные в отношении основных симптомов ОРВИ, в частности гомеопатические препараты.

Редкая елка — для редких детей

20 декабря 2016 г. в Общественной палате РФ состоялось новогоднее мероприятие для «особенных» детей. Организатором выступила Комиссия ОП РФ по охране здоровья, физической культуре и популяризации здорового образа жизни совместно с межрегиональной благотворительной общественной организацией инвалидов «Союз пациентов и пациентских организаций по редким заболеваниям», которая вот уже 6 лет помогает людям, в том числе детям с редкими заболеваниями. По сообщению пресс-службы Общественной палаты РФ, основные задачи праздника — это социальная адаптация детей и родителей, улучшение уровня взаимодействия между пациентами, пациентскими группами и врачами, привлечение внимания общественности к проблемам пациентов с редкими заболеваниями в Российской Федерации.

«Редкая елка» — это праздник для детей, в чьей жизни очень мало ярких событий. Особенности многих редких заболеваний таковы, что дети с редким недугом живут в окружении четырех стен, не участвуют в массовых детских праздниках, остаются в стороне от яркой и насыщенной жизни, которую ведет большинство их сверстников. Мероприятие было проведено в рамках реализации программы «Редкий, но равный», направленной на улучшение социальной адаптации пациентов с редкими заболеваниями и их родственников, развитие общественного движения, направленного на помощь «редким» пациентам в России.

На празднике собрались семьи с детьми, больными мукополисахаридозом, синдромом Ретта, несовершенным остеогенезом, муковисцидозом и другими редкими заболеваниями. Детям были предложены развлекательная программа «Зимние забавы» с участием артистов и клоунов, шоу мыльных пузырей, поздравление Деда Мороза и Снегурочки и новогодние подарки.

В празднике приняли участие начальник управления по связям с общественностью Минздрава России С. Браун, главный специалист по медицинской генетике С. Куцев, представители ГД РФ, СФ РФ, Департамента здравоохранения города Москвы, специалисты в области здравоохранения, «особенные» дети и их родители.

Новые возможности для выхаживания новорожденных

В Москве состоялся IX Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (АРАН). В рамках мероприятия обсуждались актуальные проблемы отрасли и последние научные и технологические достижения, позволяющие повысить эффективность родовспоможения. По сообщению пресс-службы компании GE Healthcare, в рамках конгресса компанией представлены инновационные решения для выхаживания недоношенных детей — реанимационная система для новорожденных и аппарат искусственной вентиляции легких.

По мнению специалистов, задача семейно-ориентированного ухода за новорожденными является одной из наиболее актуальных для отечественного здравоохранения. Специалисты в области акушерства, родовспоможения и неонатального ухода убеждены: постоянное присутствие родителей рядом с новорожденным, даже появившимся на свет с низкой или экстремально низкой массой тела, способствует стабилизации важнейших жизненных функций младенца, более быстрому набору массы тела, развитию физических и когнитивных способностей ребенка.

Об основных аспектах семейно-ориентированной помощи новорожденным детям рассказала доктор медицинских наук И. Виноградова: «Выхаживание — это сложный комплекс мероприятий, состоящих из снижения внешних воздействий (свет, шум, уменьшение сенсорной нагрузки), болевых ощущений, улучшения физиологической стабильности, соответствующей стимуляции для адекватного развития головного мозга. Для решения этих задач разрабатывается высокотехнологичное оборудование, с помощью которого можно создать оптимально комфортные условия для новорожденного: подобрать температурный, акустический режим».

В рамках конгресса также состоялся тренинг по стабилизации жизненно важных функций у новорожденных и недоношенных детей. О. Ионов, к.м.н., руководитель отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова», рассказал об инновационных технологиях реанимации и интенсивной терапии в неонатологии. Участники тренинга познакомились с возможностями открытого реанимационного комплекса, предназначенного для обогрева и проведения первичной реанимации новорожденных в условиях родильного зала и операционной.

Медико-социальная помощь детям с диабетом

Член Центрального штаба Общероссийского народного фронта (ОНФ) и депутат Госдумы Наталья Костенко встретила с родителями детей с сахарным диабетом. Участники встречи обсудили проведение в 2017 г. в Краснодарском крае пилотного проекта по совершенствованию системы медико-социальной помощи и реабилитации детей с диабетом. В конце января — начале февраля в Краснодарском крае пройдет первый семинар-совещание с участием экспертов и представителей МЗ РФ.

Участники встречи, в которой приняли участие родители детей с сахарным диабетом из городов Краснодар, Тихорецк, Сочи, Новокубанск, Славянск-на-Кубани, Анапа, а также Темрюкского и Красноармейского районов, отметили, что в этом году благодаря усилиям общественников и родителей детей-диабетиков ситуация с лекарственным обеспечением в крае нормализовалась. При этом родители пожаловались на ряд других проблем: нехватку наглядных пособий для родителей и детей, низкий уровень квалификации эндокринологов, отсутствие квалифицированных врачей в школах, низкий уровень проводимой медико-психологической работы.

В ходе реализации пилотного проекта по предупреждению детской инвалидности, который стартует в крае в январе 2017 года, будет организована комплексная работа с привлечением активных родителей детей с сахарным диабетом и детских эндокринологов. Проект затронет не только медицинские аспекты, но и образовательные, социальные. Предполагается совершенствование просветительской и информационно-разъяснительной работы как среди родителей и детей с сахарным диабетом, так и среди работников образования, здравоохранения, решение кадровых проблем, издание методических пособий и многое другое. Поставленные задачи будут решаться как на муниципальном, так и на региональном и на федеральном уровнях.

Присутствующая на встрече главный эндокринолог Краснодарского края Ирина Черняк сообщила, что краевой Минздрав уже готов организовать и провести во всех муниципальных образованиях мероприятия по информированию населения по вопросам, касающимся заболеваний сахарным диабетом, организовать обучающие встречи с психологами, которые впоследствии смогут консультировать детей с сахарным диабетом в школах и много другое.

«Данная проблема нас очень волнует, необходимо выявить основные причинно-следственные связи между развитием патологии и возникновением инвалидности, — отметила Наталья Костенко. — Нужно помнить, что профилактика детской инвалидности имеет два основных аспекта: гуманитарный — связанный с качеством жизни ребенка, имеющего отклонения в развитии, и экономический — связанный с дополнительными расходами, обусловленными инвалидностью».

Представлены первые результаты масштабного исследования распространенности описторхоза в РФ

В рамках II конгресса «Здравоохранение России. Технологии опережающего развития», который состоялся в Томске, в ходе научно-практической юбилейной конференции, посвященной 125-летию открытия описторхоза в Западной Сибири, ведущие международные и российские эксперты обсудили проблему распространенности описторхоза на территории РФ, методы диагностики и лечения, а также потенциальную роль инвазии *Opisthorchis felineus* в развитии онкологических заболеваний.

30 миллионов человек в мире поражены описторхами. Эти гельминты распространены в странах Южно-Восточной Азии, а также в некоторых регионах России. Один из самых крупных ареалов обитания описторхов в России находится в Западной Сибири. Лидирует по распространенности описторхоза Ханты-Мансийский автономный округ (599,7 случая на 100 тысяч населения), на втором месте — Ямало-Ненецкий автоном-

ный округ (261,9 случая), на третьем — Тюменская область (201,2 случая) и на четвертом — Томская область (188,8 случая; данные 2011–2013 гг.). Однако официальная статистика, по мнению специалистов, не отражает реальные цифры распространения заболевания.

«Согласно полученным результатам исследования, ежегодно на территории Российской Федерации регистрируется 20 тысяч новых заболеваний описторхозом, — отмечает О.С. Федорова, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО СибГМУ МЗ РФ. — В среднем на территории РФ заболеваемость составляет 24,7 случая на 100 тысяч населения».

Например, при обследовании 896 детей в возрасте от 7 до 15 лет, проживающих в разных районах Томской области, более чем у 27% из них было выявлено заражение описторхами. При этом в северных районах региона этот показатель доходил до 35%. Согласно статистике, через год после переезда из неэндемичных районов в район с очагом описторхоза заражаются от 11% до 17% человек. Большое число зараженных в эндемичных регионах связано с традициями употребления рыбы, считают медики.

В 2014 году был создан Томский консорциум по описторхозу, который объединил ученых и врачей из разных стран, в том числе России, Швейцарии, США, Таиланда и Великобритании. Миссия консорциума — объединение усилий ученых и врачей для изучения описторхоза, а также разработка новых средств диагностики и лечения. В рамках консорциума уже идут масштабные исследования по оценке распространенности заболевания в России, а также по выявлению связи между описторхозом и развитием онкологических заболеваний. В пресс-релизе компании Pfizer сообщается, что Консорциум создан при поддержке компании.

«Начаты исследования, которые позволят получить актуальные данные, позволяющие изучить описторхоз. Помимо общей пораженности населения, исследования позволят выявить региональные особенности способов заражения описторхозом», — рассказала Ю.Ковширина, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии СибГМУ.

Как эффективно избавиться от рубцов?

Порезы и ожоги могут возникнуть в жизни каждого человека. Глубокие повреждения тканей приводят к возникновению шрамов, искажающих внешность.

Шрамы на теле есть у 90% людей. Они появляются в результате порезов, ожогов, после различных хирургических вмешательств и дорожно-транспортных происшествий. Вопреки ряду заблуждений, коррекция шрамов вполне возможна. Просто для того, чтобы впоследствии они были менее заметными, специалисты призывают приступать к лечению как можно раньше и не оставлять серьезные повреждения кожи без внимания.

Оксана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии Ставропольского государственного медицинского университета, врач-хирург отделения гнойной хирургии и ожогов ГБУЗ СК ГКБ № 2 г. Ставрополя: «Любой рубец — это результат заживления раны с повреждением нескольких слоев кожи или слизистой. Повреждения могут быть как глубокими, так и поверхностными, однако в любом случае они деформируют ткани и изменяют их структуру. Очевидно, что для любого человека даже самый небольшой рубец значителен с косметической точки зрения, поэтому тем, кто заботится о своей внешности, я бы рекомендовала не оставлять этот вопрос без внимания. Несмотря на то, что раны заживают по-разному, сегодня в арсенале врачей есть средства, которые предупреждают избыточное образование рубцовой ткани, улучшают эластичность рубца и сглаживают его».

Решить проблему рубцов пациентам долгие годы помогает препарат Контрактубекс. В ноябре 2016 г. компания Merz вывела на российский рынок его новую форму: пластырь пролонгированного действия, который делает лечение рубцов более комфортным и эффективным.

Аномалия Эбштейна: операция конусной реконструкции — первый опыт анатомической коррекции

В. А. Болсуновский*,¹, кандидат медицинских наук

Г. Г. Хубулава**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

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

М. В. Жданова*, кандидат медицинских наук

Р. Р. Мовсесян***, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

С. Е. Шорохов****, доктор медицинских наук

М. С. Хохлунов****

А. В. Болсуновский*

* ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ФГБВОУ ВО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург

*** СПб ГБУЗ ДГБ № 1, Санкт-Петербург

**** ГБУЗ СОККД, Самара

Резюме. При возникновении жизнеугрожающих осложнений аномалии Эбштейна конусная реконструкция может быть выполнена в раннем возрасте, включая новорожденных детей, а также у людей старшего возраста с обязательным учетом сократительной функции правого и левого желудочков.

Ключевые слова: аномалия Эбштейна, врожденные пороки сердца, конусная реконструкция трикуспидального клапана.

Abstract. In the event of life-threatening complications in Ebstein's anomaly cone reconstruction can be done at early age, including newborns and in older people in consideration of the contractile function of the left and right ventricles.

Keywords: Ebstein's anomaly, congenital heart disease, cone reconstruction of the tricuspid valve.

Наиболее полное первое освещение особенностей аномалии Эбштейна в отечественной литературе дано Р.П. Зубаревым в книге «Аномалия Эбштейна» [1].

В настоящее время накоплен большой материал по эмбриогенезу данного врожденного порока сердца (ВПС). Механизмы, вызывающие нарушение сепарации створок, не установлены. Однако известны данные о частом возникновении данного порока при мутации гена NKX2.5, 10p13-p14, 1p34.3-p36.11 и у женщин, принимавших на ранних сроках беременности бензодиазепин или препараты, содержащие литий [2]. Известны семейные случаи возникновения данного порока [3]. У нас под наблюдением находятся два таких пациента. В одном случае это однойщевая двойня, так как матери путем экстракорпорального оплодотворения имплантировали одну яйцеклетку, а в другом случае это

была монохориальная двойня. У одного ребенка аномалия Эбштейна сочеталась с дефектом межжелудочковой и межпредсердной перегородки и атрезией легочной артерии, у другого с дефектом межпредсердной перегородки. Вторые дети не имеют врожденных пороков сердца. Генетический материал в данных случаях идентичный, как и характер воздействия факторов внешней среды.

Анатомические особенности при данной патологии подробно описаны Н.А. Белоконов и В.П. Подзолковым (1990) [4]. Следует отметить, что данный врожденный порок имеет выраженную индивидуальную вариабельность. Основная анатомическая особенность порока заключается в смещении трехстворчатого клапана в полость правого желудочка по направлению к верхушке сердца, обычно до места соединения приточной и трабекулярной его частей [5, 6]. Степень дисплазии, деформации створок, их структур варьирует в широких пределах:

- нарушается процесс деламинации (отсепаровывания) ткани створок

трикуспидального клапана от эндокарда правого желудочка (рис. 2);

- задняя и септальные створки распластаются по эндокарду правого желудочка, и свободные части створок смещены апикально от клапанного кольца;
- хордальный аппарат задней и септальных створок укорачивается или отсутствует;
- происходит смещение в переднеапикальном направлении уровня кооптации створок трикуспидального клапана;
- передняя створка трикуспидального клапана компенсаторно увеличивается, утолщается, в ней часто появляются фенестрации;
- зона истинного трикуспидального кольца расширяется;
- происходит дилатация атриализированной части правого желудочка с истончением в ней миокарда и замещением последнего фиброзом;
- полость правого предсердия значительно увеличивается.

У 90% находившихся под наблюдением пациентов с аномалией Эбштейна был выявлен дефект межпредсердной пере-

¹ Контактная информация:
bva-hht@mail.ru



Рис. 1. Нарушения гемодинамики при аномалии Эбштейна

городки. У одного пациента была атрезия легочной артерии, и у двух пациентов недостаточность митрального клапана. Дополнительные пути проведения электрического импульса с предсердий на желудочки были зарегистрированы у 28,5% пациентов.

Естественное течение пациентов с аномалией Эбштейна неблагоприятно. По данным исследования A. Yetman и соавт. (1997), проанализировавших выживаемость 46 новорожденных пациентов с аномалией Эбштейна и цианозом, 70% больных умерли. По данным кар-

диохирургического отделения ДГБ № 1 г. Санкт-Петербурга у одной женщины была диагностирована замершая беременность плода, наблюдавшегося с диагнозом «аномалия Эбштейна», а двое детей с аномалией Эбштейна погибли на первом месяце жизни. В Самарском кардиодиспансере наблюдался ребенок с выраженной формой аномалии Эбштейна. Ребенок погиб внезапно на дому в возрасте 7 месяцев.

В связи с появлением возможности анатомической коррекции данного порока сердца собственными тканями в раннем возрасте, выполняя операцию конусной реконструкции, можно утверждать, что в решении данной проблемы появился коренной перелом. Важной проблемой остается возможность выделения пациентов, у которых риск внезапной смерти превышает риск выполнения оперативного лечения в раннем возрасте.

Материалы и методы исследования

Данное исследование проводилось на основании анализа клинического материала с 2014 г. по настоящее время. Учитывались результаты операции аномалии Эбштейна в трех кардиохирургических центрах. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл.

Клиническая картина больных с аномалией Эбштейна							Таблица
Пациент	Сочетанная патология ССС	Возраст	Вес, кг	Сатурация (O ₂), %	Синдром WPW	СВТ и АВТ	
1	ДМПП	12 лет	45	96	Нет	Да	
2	ДМПП	5 лет	20	95	Да	Нет	
3	Отсутствует	16 лет	50	99	Нет	Нет	
4	Пароксизмальная атриовентрикулярная тахикардия; две процедуры радиочастотной абляции; полная атриовентрикулярная блокада	5 лет	22	89	Да	Да	
5	Отсутствует	4 года	15		Да	Нет	
6	Пароксизмальные атриовентрикулярные тахикардии	5 лет	16	92	Да	Да	
7	Атрезия легочной артерии; ДМПП; ДМЖП	3 дня	2,3	60	Нет	Да	
8	ДМПП; тромбоз правого желудочка; тромбоцитопеническая пурпура	11 месяцев	8	75	Нет	Нет	
9	Отсутствует	6 лет	22	96	Да	Нет	
10	Отсутствует	7 месяцев	9	86	Нет	Нет	
11	ДМПП	5 лет	12	99	Нет	Нет	
12	Отсутствует	17 лет	54	96	Нет	Нет	
13	Отсутствует	9 лет	39	98	Нет	Нет	
14	ДМПП	2 года	11	84	Да	Нет	
15	ДМПП	10 лет	36	94	Нет	Нет	
16	ДМЖП; ДМПП	1,5 года	11	82	Нет	Да	
17	ДМПП	1,5 года	11,5	86	Нет	Да	
18	ИБС	52 года	72	94	Нет	Нет	
19	Отсутствует	31 год	56	92	Нет	Да	
20	ДМПП	33 года	68	90	Нет	Нет	
21	Отсутствует	48 лет	54	98	Нет	Да	

Примечание. ССС — сердечно-сосудистая система; СВТ и АВТ — суправентрикулярные и атриовентрикулярные тахикардии; ИБС — ишемическая болезнь сердца; Синдром WPW — синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта; ДМПП — дефект межпредсердной перегородки; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки; РЧА — радиочастотная абляция.

Результаты

У пациентов, прооперированных в возрасте до 5 лет, с высокой частотой отмечались различные осложнения, в том числе: реципрокные предсердно-желудочковые (28,5%) и нереципрокные предсердные нарушения ритма (33,3%), наличие сопутствующих пороков сердца и декомпенсация гемодинамики.

Среди них был пациент 11 месяцев. Ребенок поступил в стационар по экстренным показаниям в связи с выраженной тромбоцитопенической пурпурой. Хроническая гипоксемия привела к декомпенсации ДВС-синдрома. Во время операции в полости правого желудочка у этого пациента был выявлен и удален плоский организованный тромб.

Другой пациент был прооперирован по поводу аномалии Эбштейна на вторые сутки жизни. Масса тела ребенка составляла 2 кг 300 г. Он был вторым из двойни. Первый ребенок здоров. Операция потребовалась по экстренным показаниям в связи с наличием у ребенка атрезии легочной артерии и гемодинамикой, зависящей от функционирования артериального протока. Ребенку в условиях искусственного кровообращения была выполнена анатомическая коррекция аномалии Эбштейна, закрыт дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки и легочная артерия реконструирована венозным клапаносодержащим гомографтом. По данным литературы подобная успешная коррекция выполнена впервые в мире.

У третьего ребенка прогрессировала легочная гипертензия на фоне большого дефекта межжелудочковой перегородки.

Четвертый пациент был 5 лет. Ему операция выполнялась по срочным показаниям в связи с остро развившейся брадиаритмией (частота сердечных сокращений 36–48 ударов в минуту) через 2 месяца после повторной радиочастотной абляции. Радиочастотная абляция выполнялась по поводу дополнительных проводящих путей, приводящих к постоянно рецидивирующей атрио-вентрикулярной реципрокной гемодинамически значимой тахикардии. У него появилась полная атриовентрикулярная блокада. Во время операции ему был имплантирован постоянный двухкамерный кардиостимулятор, и через 2 месяца по данным холтеровского мониторирования у него 86% времени регистрировался правильный синусовый ритм. Результаты обобщены в рис. 1.

При анализе показания для выполнения оперативного лечения аномалии Эбштейна в раннем возрасте выделены следующие основные звенья нарушения

гемодинамики, выявленные у всех оперированных пациентов:

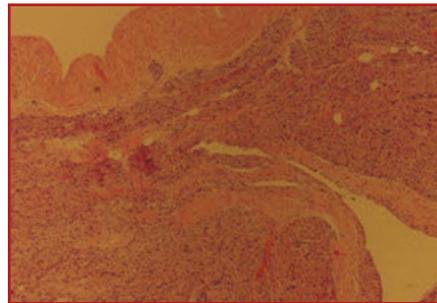


Рис. 2. Миокард атриализированной части правого желудочка. Операционный материал. Окраска: гематоксилин, зозин, по Ван-Гизону. Увеличение ×250

- уменьшение полости правого желудочка за счет смещения уровня кооптации створок к верхушке сердца, приводящее к нарушению диастолической функции правого желудочка;
- регургитация на трикуспидальном клапане вызывала объемную перегрузку правых отделов сердца и приводила к прогрессирующей дилатации атриализированной части правого желудочка и правого предсердия при наблюдении в динамике;
- атриализированная часть правого желудочка выбрасывает кровь в ретроградном направлении, увеличивая объемную перегрузку правых отделов сердца;
- тахикардии нарушали механизмы компенсации, вызывая острую сердечно-сосудистую недостаточность.

Данные нарушения гемодинамики взаимосвязаны, прогрессируют со временем и при возникновении нарушений ритма носят жизнеугрожающий характер. В связи с этим риск откладывания оперативного лечения превышает риск выполнения операции у детей раннего возраста.

Существенную роль в патогенезе заболевания имеет прогрессирующее замещение мышечной ткани правого желудочка в атриализированной части фиброзом. По данным операционного материала получены морфологические препараты, представленные на рис. 2, 3 и 4.

На этом препарате зафиксировано выраженное утолщение эндокарда. Выраженные признаки фиброза в эндомизии и склеротические изменения истонченного миокарда.

На всех препаратах выраженное замещение соединительнотканым матриксом миокарда.

Убедительным примером морфологических изменений в атриализированной части правого желудочка может служить операционная фотография, характеризу-

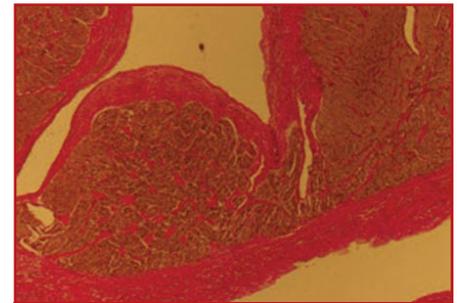


Рис. 3. Миокард правого предсердия. Операционный материал. Окраска: гематоксилин, зозин, по Ван-Гизону. Увеличение ×250

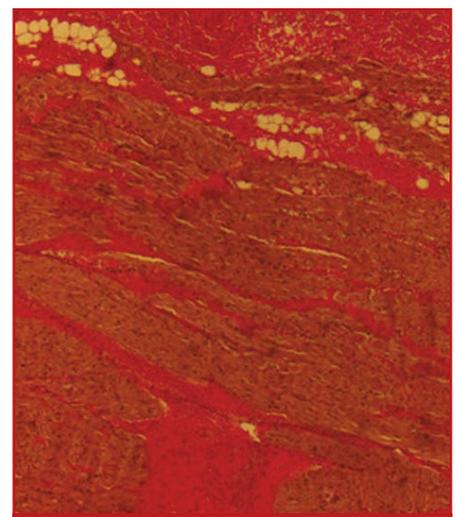


Рис. 4. Миокард атриализированной части правого желудочка. Операционный материал. Окраска: гематоксилин, зозин, по Ван-Гизону. Увеличение ×250

ющая нативный вид атриализированной стенки правого желудочка после отсепаровывания задней створки трикуспидального клапана. Так выглядел миокард приточного отдела правого желудочка у всех пациентов (рис. 5).

Стенка атриализированной части правого желудочка после сепарации створок представляет собой слой эпикарда и миокарда толщиной 2–3 мм. Ее функциональные возможности сомнительны. Риск развития аневризмы и риск возникновения в ней круговых электрических токов достаточно велик.

Суммируя анатомические изменения, вызывающие нарушения гемодинамики и морфофункциональные изменения в полости правого желудочка, можно сделать вывод о том, что пациенты с выраженной формой аномалии Эбштейна должны быть прооперированы в раннем детстве, могут быть прооперированы в подростковом возрасте и не все взрослые пациенты с аномалией Эбштейна



Рис. 5. Операционный материал. Истонченная часть стенки правого желудочка

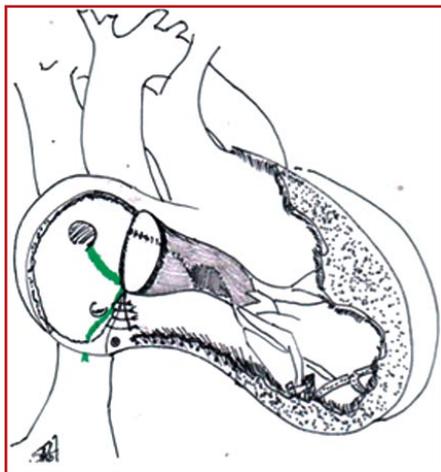


Рис. 6. Схема конусной реконструкции при аномалии Эбштейна

смогут перенести операцию по радикальной коррекции порока сердца.

У 19 пациентов с аномалией Эбштейна была проведена операция по конусной реконструкции.

У всех пациентов операция выполнялась на остановленном сердце. В среднем время пережатия аорты составило 127 ± 34 минуты. Кардиоплегия выполнялась раствором Кустодиол. Кардиоплегия повторялась через 90–110 минут. Гипотермия во время коррекции составляла $28-32^\circ\text{C}$.

Схема операции представлена на рис. 6.

Цель данной операции — создание конуса из тканей трикуспидального клапана без подтягивания створок к фиброзному кольцу. Важно при этом, чтобы сохранялась подвижность и парусность створок, а папиллярные мышцы хордального аппарата были максимально сближены между собой. У 7 пациентов отсутствовали краевые хорды задней и септальной створок, а у двух и передних створок трикуспидального клапана. Хорды были созданы, после отсепа- рывывания створок путем разрезов на $1/4$ длины створок, от края их прикрепления к миокарду. Существенным моментом данной операции явилось перемещение задней створки на 180° по часовой стрелке к септальной створке. Ее подвижность при этом обеспечивалась отсечением апикаль-

ного края створки от миокарда и повторной фиксации его к участкам септальной створки, смещенным к верхушке сердца или непосредственно к эндокарду правого желудочка. Дискутабельным вопросом остается необходимость иссечения атриализированной части правого желудочка или его пликация. В данном исследовании у 7 пациентов из 19, включая новорожденного ребенка, атриализированная часть миокарда в межсосудистой зоне иссекалась. Именно у этих пациентов удалось достичь наилучшего восстановления формы приточной части правого желудочка. Следует отметить, что у 8 пациентов это было сделать невозможно из-за рассыпного типа коронарных артерий. Пликация атриализированной части правого желудочка обеспечивалась П-образными швами с большими велюровыми прокладками для предупреждения прорезывания швов. Этот риск обусловлен истончением и нарушением прочности миокарда в атриализированной части правого желудочка. У всех пациентов выполнялось сужение фиброзного кольца. У двух пациентов сужение фиброзного кольца выполнялось на уровне «3» и «10» часов. У всех пациентов потребовалось ушивание отверстий в створках клапанов для создания конуса. Большое значение имеет создание опоры для задней створки благодаря дополнительным фиксирующим швам между задней и септальной створками, обеспечивающим роль раскрытия «паруса».

У 16 пациентов трикуспидальный клапан был реимплантирован в фиброзное кольцо непрерывным обвивным швом. По данным приведенного материала, непрерывный шов в зоне атриовентрикулярного узла проводился с «выходом» на правое предсердие. У одного пациента в конце был сразу имплантирован двухкамерный электрокардиостимулятор с двумя эпикардиальными электродами, так как он оперировался по срочным показаниям в связи с развившейся полной атриовентрикулярной блокадой через два месяца после выполнения повторной радиочастотной абляции. У этого пациента в течение 4 лет постоянно рецидивировала атриовентрикулярная реципрокная тахикардия.

В раннем послеоперационном периоде 16 пациентов потребовали назначения допамина и 4 пациентов кратковременный курс в течение 1–5 дней назначения адреналина.

У одного пациента потребовалось выполнить на четвертые сутки операцию по созданию двунаправленного кавопульмонального анастомоза.

Время наблюдения пациентов после операции составило от 2 месяцев до 3,5 лет.

В среднем $1,8 \pm 0,74$ года. Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование каждые 3–6 месяцев. Важным прогностическим признаком является эффективная реконструкция приточного отдела правого желудочка: ушивание или резекция атриализированной части правого желудочка. Сближение папиллярных мышц или участков прикрепления хорд между собой.

Через 3 месяца после выписки только 6 пациентов получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. У всех пациентов сохранялась высокая толерантность к физической нагрузке. По данным динамического наблюдения за электрокардиограммой в группе оперированных пациентов рецидивов пароксизмальных изменений выявлено не было.

Следует отметить, что анатомия аномалии Эбштейна всегда носит индивидуальный характер. В связи с этим решение о характере лечения принимается всегда индивидуально. Операция конусной реконструкции успешно корректирует анатомические нарушения и тоже всегда носит строго индивидуальный характер. По мере накопления опыта и клинического материала данная операция должна войти в основной арсенал отделений детской и взрослой кардиохирургии.

Выводы

1. Конусная реконструкция — операция, позволяющая выполнить анатомическую коррекцию врожденного порока сердца — аномалии Эбштейна в любом возрасте.
2. При возникновении жизнеугрожающих осложнений данная операция может быть выполнена в раннем возрасте, включая новорожденных детей.
3. По полученным результатам данная операция может быть выполнена и у людей старшего возраста с обязательным учетом сократительной функции правого и левого желудочков. ■

Литература

1. Зубарев П. П. Аномалия Эбштейна. М.: Медицина, 1975. 112 с.
2. Park J. M. Ebstein's anomaly of the tricuspid valve associated with prenatal exposure to lithium carbonate // Amer. J. Dis. Child. 1980. Vol. 134. № 7. P. 703–704.
3. Attenhofer Jost C. H., Connolly H. M., Dearani J. A., Edwards W. D., Danielson G. K. Ebstein's anomaly. Circulation. 2007. 115 (2): 277–285. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.619338. PMID 17228014.
4. Белоконь Н. А., Подзолков В. П. Врожденные пороки сердца. М.: Медицина, 1990. 352 с.
5. Dearani J. A., Bacha E., da Silva J. P. Cone Reconstruction of the Tricuspid Valve for Ebstein's Anomaly: Anatomic Repair.
6. Reddin G., Poterucha J. T., Dearani J. A., Warnes C. A. et al. Cone Reconstruction of Atypical Ebstein Anomaly Associated with Right Ventricular Apical Hypoplasia // Tex Heart Inst J. 2016 Feb; 43 (1): 78–80. DOI: 10.14503/THIJ-15–5011.

Самый частый иммунодефицит

Л. А. Федорова*, доктор медицинских наук, профессор

Е. С. Пушкова*

И. А. Корсунский**,¹, кандидат медицинских наук

А. П. Продеус*, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

** ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Резюме. Селективная недостаточность IgA является самым частым первичным иммунодефицитным состоянием. Однако его распространенность в российской популяции и особенности клинического течения до сих пор неизвестны. Цель данной работы — определить частоту встречаемости, охарактеризовать этих пациентов и разработать практические рекомендации для педиатров первичного звена.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, недостаточность IgA, клинические особенности.

Abstract. Selective IgA deficiency is the most frequent primary immunodeficiency. However, its prevalence in the Russian population, and clinical features are still unknown. The objective of this work is to determine the frequency, to characterize these patients and to develop practical recommendations for primary care pediatricians.

Keywords: primary immunodeficiency, IgA deficiency, clinical features.

Селективная недостаточность IgA является самым часто встречающимся первичным иммунодефицитным состоянием (ПИДС). Встречаемость больных с селективным дефицитом IgA составляет от 1:400 до 1:1000 в европеоидной популяции и значительно ниже, от 1:4000 до 1:20000, в монголоидной [1]. В США распространенность заболевания колеблется в пределах 1 на 223–1000 в группе исследованных до 1 на 400–3000 у здоровых доноров крови [3–7]. В России подобные исследования не проводились.

Для этого состояния характерно избирательное снижение сывороточной концентрации IgA ниже 0,05 г/л (у детей старше четырех лет) при нормальном уровне других сывороточных иммуноглобулинов, нормальной реакции антител сыворотки крови и обычном клеточно-опосредованном иммунном ответе [2]. В большинстве исследований частота встречаемости среди представителей мужского и женского пола была примерно одинаковой.

Люди с неспособностью производить IgA могут переносить свое заболевание бессимптомно за счет механизмов

компенсации либо страдать частыми инфекциями дыхательной, пищеварительной или мочеполовой системы, гастроэнтерологической патологией (например, целиакией), склонностью к atopическим расстройствам, таким как поллиноз, бронхиальная астма, atopический дерматит, IgE-опосредованная пищевая аллергия, а также неврологическими и аутоиммунными заболеваниями (чаще всего это ревматоидный артрит, системная красная волчанка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Шегрена). При селективной недостаточности IgA аллергические заболевания, такие как atopический дерматит и бронхиальная астма, встречались в 40% случаев (Consilium Medicum, 2006). Также характерны для большинства таких пациентов анафилактические реакции при переливании компонентов крови и введении внутривенных иммуноглобулинов, что связано с наличием IgA в этих продуктах.

Клиническая симптоматика селективного дефицита IgA может проявиться в раннем детстве, с возрастом же частота и тяжесть переносимых инфекций может снизиться за счет компенсаторного повышения антител субклассов IgG1 и G3, IgM. Другим объяснением отсутствия клинических симптомов может являться нормальный уровень секреторного

IgA, несмотря на сокращение уровня сывороточного иммуноглобулина. Либо, напротив, некоторые пациенты с изначально диагностированным селективным дефицитом IgA могут развить клинику общей вариательной иммунной недостаточности [8].

Терапия селективного дефицита IgA в настоящее время состоит в выявлении сопутствующих заболеваний, проведении профилактических мероприятий по снижению риска инфицирования, а также быстром и эффективном лечении инфекций.

Специфического лечения нет. Прогноз у пациентов с дефицитом IgA в целом хороший, если нет выраженных клинических проявлений. Недостаточность IgA у детей может восполниться с течением времени.

Будучи генетически обусловленными, иммунодефицитные состояния возникают из-за дефектов генетического аппарата. Пациенты с общей вариательной иммунной недостаточностью и таковые с селективным дефицитом IgA часто выявляются в одной семье и имеют общий HLA-гаплотип; у многих имеются редкие аллели и делеции генов внутри класса MCH — класс 3 на хромосоме 6. Недавно было доказано, что некоторые семейные случаи общей вариательной иммунной недостаточности и селективного дефицита IgA вызваны мутацией гена TNFRSF13B,

¹ Контактная информация:
iliakors@gmail.com

Таблица 1

Распределение по годам направленных на консультацию аллерголога-иммунолога детей из группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» с подозрением на иммунодефицитное состояние

Год	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Количество пациентов, чел.	692	998	1247	1507	Н/д	1739	1660	1311

Распределение больных с селективным дефицитом IgA по полу и возрасту на момент постановки диагноза согласно схеме возрастной периодизации И. А. Аршавского

Таблица 2

Возраст больных	Мальчики	Девочки
	Количество больных, чел.	Количество больных, чел.
0–3 года	3	2
4–7 лет	21	19
8–12 лет	12	9
13–15 лет	4	3
Старше 15 лет	0	0
Всего	40	33

Распределение больных с селективным дефицитом IgA по полу и возрасту на момент дебюта «клинических проявлений» согласно схеме возрастной периодизации И. А. Аршавского

Таблица 3

Возраст больных	Мальчики	Девочки
	Количество больных, чел.	Количество больных, чел.
0–3 года	24	24
4–7 лет	15	8
8–12 лет	1	1
13–15 лет	0	0
Старше 15 лет	0	0
Всего	40	33

который кодирует белок, известный как TAC1 (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin-ligand interactor). Вероятно, что в тех случаях, когда мутации TAC1 обнаружено не было, причиной возникновения заболеваний могли служить спонтанные или наследственные мутации других генов, до сих пор не зафиксированные.

В настоящее время достаточно подробно описаны возможные клинические проявления селективного дефицита IgA, варианты течения, возможные сопутствующие заболевания. Решающим в диагностике заболевания является избирательное снижение сывороточной концентрации IgA у детей начиная с 4 лет ниже 0,05 г/л при нормальном уровне других сывороточных иммуноглобулинов в повтор-

ных иммунограммах. Лечение состоит в выявлении сопутствующих заболеваний, проведении профилактических мер по снижению риска инфицирования, а также необходимо быстрое и эффективное лечение инфекционных заболеваний.

Информация о частоте встречаемости данного первичного иммунодефицитного состояния в российской популяции отсутствует, что не дает возможности сравнить распространенность заболевания в нашей стране с другими странами, где подобные исследования уже проводились.

Основной проблемой является отсутствие единых рекомендаций по тактике ведения больных с селективным дефицитом IgA.

С целью оценить частоту встречаемости селективного дефицита IgA среди

детей группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» и охарактеризовать спектр его клинических проявлений в Российской Федерации на базе ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ и ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ была выполнена данная работа.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования стали дети с селективным дефицитом IgA, наблюдавшиеся в ГБУЗ ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ. Кроме того, ретроспективно был проведен анализ медицинской документации за период с 2003 по 2010 гг. 9154 пациентов из группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» (табл. 1–3).

При обследовании применялись следующие методы:

- клинико-anamnestические;
- общий и биохимический анализы крови;
- иммунологическое исследование состава крови методами нефелометрии и проточной цитометрии;
- скарификационные пробы;
- определение специфических IgE методом иммуноблоттинга;
- исследование функции внешнего дыхания;
- риноцитологическое исследование.

Диагноз селективного дефицита IgA ставился на основании избирательного снижения сывороточной концентрации IgA ниже 0,05 г/л при нормальных показателях других сывороточных иммуноглобулинов в повторных иммунограммах и исключении других возможных причин их недостаточности детям старше 4 лет.

При сборе анамнеза особое внимание уделялось частоте и спектру клинических проявлений, сопутствующей патологии, а также подробно изучался семейный анамнез. Клинический осмотр детей проводился в соответствии с общепринятыми методами. Содержание иммуноглобулинов классов А, G, М, Е в сыворотке определялось методом нефелометрии на нефелометре BN 100 (Dade

Частота встречаемости детей с селективным дефицитом IgA в группе диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» за 2003–2010 гг.

Год	Количество пациентов из группы «ЧБД»	Впервые выявленные пациенты с селективным дефицитом IgA	% среди «ЧБД»	Частота среди «ЧБД»
2003	692	2	0,28%	1:346
2004	998	3	0,3%	1:333
2005	1247	11	0,8%	1:113
2006	1507	9	0,6%	1:167
2007	Нет данных			
2008	1739	14	0,8%	1:124
2009	1660	14	0,8%	1:119
2010	1311	10	0,8%	1:131

Bering, ФРГ) с использованием набора Dade Behring. Фенотипирование лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии на приборе FacsScan (Becton Dickenson, США) с использованием флуоресцентно меченых моноклональных антител Simultest (Becton Dickenson, США). Пациентам с какими-либо проявлениями атопии, а также всем пациентам с повышенным уровнем IgE, который был выявлен в результате оценки показателей иммунного статуса методом нефелометрии, проводилось аллергологическое дообследование методом скарификационных тестов у детей старше 4 лет либо методом определения специфических IgE в сыворотке крови пациентам, не достигшим 4-летнего возраста. Детям с установленным диагнозом «бронхиальная астма» или наличием бронхообструктивного синдрома в анамнезе проводилось исследование функции внешнего дыхания на аппарате Spirovit SP-1 (Schiller AG, Швейцария). Также проводилось все необходимое дообследование и консультации смежных специалистов с учетом имеющихся жалоб.

Результаты и их обсуждение

Ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с направляемыми диагнозами «рецидивирующие ОРВИ», «ЧБД», «ЧБР», а также «ЭБД» позволил установить, что частота селективного дефицита IgA у этой группы детей в два, а то и в три раза выше, чем в популяции.

Абсолютное количество, а также процентную долю детей с этим первичным иммунодефицитом по годам можно увидеть в табл. 4.

К сожалению, данные за 2007 г. недоступны. В 2003 и 2004 гг. было проконсультировано 692 и 998 детей. Среди них было выявлено в общей сложности 5 пациентов с селективным дефицитом IgA, что чуть чаще, чем в среднем по популяции — 1:346 и 1:333 соответственно против 1:400–600. Начиная же с 2005 г. частота впервые выявленных пациентов с этим ПИДС резко увеличилась: 1:113 в 2005 г., 1:167 в 2006 г., 1:124 в 2008 г., 1:119 в 2009 г. и, наконец, 1:131 в 2010 г. В ходе исследования частота встречаемости менялась с 1:346 в 2003 г. до 1:131 в 2010, когда она оказалась максимальной в сравнении с предыдущими годами. Повышение частоты встречаемости пациентов с селективным дефицитом IgA на третий год после начала работы следует связать с повышенной настроженностью докторов в отношении этой патологии, а также с совершенствованием лабораторной диагностики. Необходимо продолжать расширять знания докторов о данном заболевании, поскольку поток детей, которых родители приводят к иммулогу с жалобами на частые заболевания, увеличивается из года в год.

В ходе данной работы также было проспективно обследовано 235 детей и 32 взрослых.

Основная группа составила 73 ребенка с диагностированным селективным дефицитом IgA.

Вторая группа пациентов включила в себя 153 ребенка с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Оценка иммунного статуса пациентам с ИТП проводилась с целью выявить среди них селективный дефицит IgA, поскольку данная корреляция описана в мировой литературе

и такие же данные были получены в ходе данного исследования. Ни одного ребенка с отсутствием IgA среди них нами выявлено не было. Несмотря на то, что при обследовании иммунного статуса пациентов с ИТП нам не удалось выявить среди них селективный дефицит IgA, были выявлены другие малые гуморальные дефекты: дефицит субклассов IgG, младенческая гипогаммаглобулинемия, парциальное снижение IgA.

Третья группа включила в себя 32 взрослых в возрасте от 20 до 54 лет, а также 8 детей в возрасте от 4 до 10 лет, являющихся ближайшими родственниками пациентов с селективным дефицитом IgA, которым производилась оценка иммунного статуса с целью поиска и описания семейных случаев.

В ходе обследования и анализа полученных данных были получены описанные далее результаты.

Соотношение мужского и женского пола среди пациентов с селективным дефицитом IgA было примерно одинаковым. Обследовано 40 мальчиков и 33 девочки. Это соответствует данным мировой литературы.

Пик выявляемости селективного дефицита IgA приходился на возраст 4–7 лет. Повторные инфекционные заболевания, как правило, возникали в раннем возрасте либо с началом посещения детского дошкольного учреждения. Как правило, прежде чем попасть к иммулогу, дети накапливали определенный инфекционный анамнез, поскольку есть определенные признаки, позволяющие заподозрить у них ПИДС. И, кроме того, даже если исследование проводилось в более раннем возрасте и выявлялось отсутствие IgA до 4 лет,

Таблица 5

Характеристика инфекционных заболеваний пациентов с селективным дефицитом IgA

Инфекционные заболевания	Нет		Есть	
	Число	Процент	Число	Процент
Рецидивирующие инфекции ЛОР-органов	32	44%	41	56%
Рецидивирующие бронхиты	44	60%	29	40%
Пневмонии в анамнезе	58	79%	15	21%
Кишечные инфекции	52	71%	21	29%
Рецидивирующие инфекции кожи и мягких тканей	62	85%	11	15%
Рецидивирующие инфекции мочевыводящей системы	61	84%	12	16%

Таблица 6

Характеристика неинфекционных заболеваний пациентов с селективным дефицитом IgA

Неинфекционные заболевания	Нет		Есть		В популяции
	Число	Процент	Число	Процент	
Аутоиммунные заболевания	63	86%	10	14%	5%
ИТП	70	96%	3	4%	0,002%
Хронические заболевания ЛОР-органов	34	47%	39	53%	Очень большой разброс по регионам
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта	46	63%	27	37%	
Хронические заболевания мочевыводящей системы	62	85%	10	14%	

Таблица 7

Характеристика аллергических заболеваний пациентов с селективным дефицитом IgA

Аллергические заболевания	Нет		Есть		В популяции
	Число	Процент	Число	Процент	
Атопический дерматит	42	58%	31	42%	5–15%
Аллергический ринит	58	79%	15	21%	10–30%
Бронхиальная астма	53	73%	20	27%	8–12%
Пищевая аллергия	50	68%	23	32%	5–10%
Медикаментозная аллергия	66	90%	7	10%	1–5%

это не позволяло нам поставить однозначный диагноз ПИДС, мы не могли до конца исключить незрелость системы синтеза иммуноглобулинов. Поэтому до 4 лет диагноз выставлялся по вопросам и рекомендовалось наблюдение в динамике. Отсюда и интервал 4–7 лет соответственно.

Ведущими жалобами при обращении у детей с селективным дефицитом IgA были частые респираторные вирусные инфекции с неосложненным течением. Дебют рецидивирующих респираторных заболеваний, как правило, приходился на возраст до 3 лет. Это также соответствует данным мировой литературы. Поскольку динамический контроль за большинством пациентов нашего исследования осуществлялся длительно, в течение нескольких лет, порой до перехода пациента во взрослую сеть, можно утверждать, что с возрастом частота и тяжесть переносимых инфекций снижалась. Предположительно это

происходило за счет компенсаторного повышения антител субклассов IgG1 и IgG3, IgM, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения. Второй по частоте жалобой при обращении были частые ОРВИ, протекающие с осложнениями. Частота осложненных, атипично протекавших ОРВИ с возрастом у наших пациентов, как показало динамическое наблюдение, также снижалась.

Из спектра инфекционных заболеваний у больных с селективным дефицитом IgA ведущее место занимали инфекционные заболевания ЛОР-органов и инфекции нижних дыхательных путей. Это связано с тем, что снижение секреторного IgA, являющегося частью местного иммунитета, приводит к легкому инфицированию и размножению микроорганизмов на слизистых, наиболее уязвимых при контактах с инфекционными заболеваниями, передающимися воздушно-капельным путем.

В спектре неинфекционных заболеваний была выявлена очевидная корреляция с аутоиммунными заболеваниями, которые являются наиболее важными проявлениями селективного дефицита IgA, в частности, с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (1,5–2 на 100 тысяч).

Из аутоиммунных заболеваний у пациентов с селективным дефицитом IgA наиболее часто встречались ювенильный ревматоидный артрит (4 раза), хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (3 раза), аутоиммунный гепатит (3 раза). Помимо этого, по данным мировой литературы, у пациентов с селективным дефицитом IgA отмечается повышенная частота аутоиммунных состояний среди ближайших родственников. Но, по данным нашего исследования, их число не превысило общепопуляционных значений.

Частота атопических заболеваний среди пациентов с селективным дефи-

цитом IgA оказалась значительно выше, чем в популяции (табл. 4). Только частота аллергического ринита сравнима с общепопуляционной. Подобные наблюдения отражены в ряде ранее проводимых исследований. Нельзя сказать, что аллергические заболевания у большинства пациентов с дефицитом IgA протекают более тяжело, чем у людей без данного иммунологического дефекта. Однако большая распространенность атопии дает повод поставить вопрос о проведении иммунологического обследования с целью выявления форм селективного дефицита IgA, которые пока клинически никак себя не проявили. Хотя это, возможно, и не будет иметь решающей роли в плане подхода к терапии по текущему атопическому состоянию, но поможет своевременно поставить диагноз и снизить возможные риски для людей, у которых селективный дефицит IgA будет обнаружен.

При анализе повторных иммунограмм в ходе динамического наблюдения у детей с селективным дефицитом IgA, в связи со стойкими изменениями лабораторных показателей, были выделены две большие группы пациентов. В группе А отмечалось отсутствие IgA без каких-либо других изменений. В группе В отсутствие IgA сочеталось со стойким повышением уровня IgG. Был проведен сравнительный анализ этих групп пациентов.

Возраст дебюта клинических проявлений в этих группах достоверно не отличался.

Было выявлено, что у пациентов с селективным дефицитом IgA повышение уровня IgG коррелирует с повторными инфекционными заболеваниями кожи и мягких тканей. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

У пациентов с селективным дефицитом иммуноглобулина стойкое повышение IgG коррелирует с повышенной частотой аутоиммунных заболеваний. Стойкое повышение уровня IgG может иметь целый ряд причин наряду с аутоиммунной патологией: длительное течение инфекционного процесса, паразитарная инфекция, ВИЧ-инфекция, хронические поражения печени, муковисцидоз и другие более редко встречающиеся состояния. Однако при работе с пациентами с селективным дефицитом IgA необходимо учитывать их повышенные риски в отношении аутоиммунных заболеваний. В связи с чем выявление в повторных иммунограммах повышенного IgG должно являться поводом для пристального внимания.

При сравнении указанных групп пациентов значимых отличий в спектре аллергопатологии выявлено не было.

В ходе работы была проведена оценка иммунного статуса в 20 семьях пациентов с селективным дефицитом IgA. Было выявлено 4 семейных случая. Кроме того, собирался подробный семейный анамнез. Среди взрослых родственников с отягощенным инфекционным анамнезом, которым удалось провести обследование, имели место те или иные нарушения гуморального иммунитета. Соответственно, при выявлении малых гуморальных дефектов (в частности, селективного дефицита IgA) обследование ближайших родственников, особенно при наличии отягощенного инфекционного анамнеза, является обязательным.

Выводы и практические рекомендации

В связи с тем что селективный дефицит IgA среди детей группы диспансерного наблюдения «часто болеющие дети» встречается значительно чаще, чем в общей детской популяции, практикующим педиатрам необходимо быть настороженными относительно этого заболевания. Заподозрить его не всегда просто, поскольку клинические проявления очень вариабельны: от бессимптомных форм до рецидивирующих бактериальных инфекций с потребностью в частой антибактериальной терапии. Рекомендуется расширять знания педиатров и узких специалистов амбулаторного и стационарного звена о малых дефектах гуморального звена иммунитета.

Поскольку среди пациентов с селективным дефицитом IgA значительно выше частота аллергической патологии (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия), выше частота аутоиммунных заболеваний и гематологических заболеваний, а также частота хронических заболеваний (ЛОП-органов, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта), чем в популяции, его выявление является обязательным с целью оказания полноценной и своевременной медицинской помощи пациентам.

Рекомендуется обязательно направлять на консультацию к иммунологу/иммунологическое обследование детей с отягощенным инфекционным анамнезом, пациентов с гематологическими и аутоиммунными заболеваниями, проводить скрининговое обследование уровня общего IgA пациентам

с наличием аллергических заболеваний.

В ходе исследования было установлено, что у большинства детей с селективным дефицитом IgA отмечалась корреляция наличия аутоиммунной патологии и стойкого повышения IgG в повторных иммунограммах. При других заболеваниях такой корреляции установлено не было. Подобные изменения показателей являются фактором риска развития у ребенка аутоиммунной патологии и требуют особого внимания.

Несмотря на то, что корреляции между наличием семейной истории селективного дефицита IgA и тяжестью клинических проявлений у пациентов установлено не было, для данных пациентов обследование ближайших родственников, особенно при наличии отягощенного инфекционного анамнеза, является обязательным. ■

Литература

1. Hammarstrom L., Lonnqvist B., Ringden O., Smith C. I., Wiebe T. Transfer of IgA deficiency to a bone-marrow-grafted patient with aplastic anaemia // *Lancet*. 1985; 1 (8432): 778–781.
2. Latiff A. H., Kerr M. A. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency // *Annals of Clinical Biochemistry*. 2007; 44 (Pt 2): 131–139.
3. Al-Attas R. A., Rahi A. H. Primary antibody deficiency in Arabs: first report from eastern Saudi Arabia // *Journal of Clinical Immunology*. 1998; 18 (5): 368–371.
4. Carneiro-Sampaio M. M., Carbonare S. B., Rozentraub R. B., de Araujo M. N., Riberiro M. A., Porto M. H. Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women // *Allergology Immunopathology (Madr)*. 1989; 17 (4): 213–216.
5. Ezeoke A. C. Selective IgA deficiency (SIgAD) in Eastern Nigeria // *African Journal of Medicine and Medical Sciences*. 1988; 17 (1): 17–21.
6. Feng L. Epidemiological study of selective IgA deficiency among 6 nationalities in China // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1992; 72 (2): 88–90, 128.
7. Pereira L. F., Sapina A. M., Arroyo J., Vinuelas J., Bardaji R. M., Prieto L. Prevalence of selective IgA deficiency in Spain: more than we thought // *Blood*. 1997; 90 (2): 893.
8. Wiebe V., Helal A., Lefranc M. P., Lefranc G. Molecular analysis of the T17 immunoglobulin CH multigene deletion (del A1-GP-G2-G4-E) // *Human Genetics*. 1994; 93 (5): 5.

Уверенность родителей в эффективности и безопасности подходов к лечению лихорадки у детей с острыми респираторными заболеваниями

А. М. Закирова*,¹, кандидат медицинских наук
 О. И. Пикуза*, доктор медицинских наук, профессор
 А. В. Пикуза*, кандидат медицинских наук
 Л. Ф. Рашитов**, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, Казань

** ФГАОУ ВО КФУ МОиН РФ, Казань

Резюме. Представлены результаты исследования удовлетворенности родителей антипиретической терапией, которую получали дети по поводу фебрильной лихорадки. Показано, что назначение комбинированного нестероидного противовоспалительного препарата пациентам с острым респираторным заболеванием является простым, удобным и отвечающим ожиданиям родителей пациентов, которые хотят быть уверенными в безопасности лечения своего ребенка.

Ключевые слова: дети, лихорадка, острое респираторное заболевание, парацетамол, ибупрофен, комплаентность.

Abstract. Results of the research of satisfaction of parents with antipyretic therapy which was received by children for febrile fever when using monomedicinal medicines and their combinations are presented. It is shown that prescription of combined non-steroidal anti-inflammatory drug in an acute respiratory disease is a simple and convenient way which meets the expectations of parents of patients which want to be confident in safety of treatment of their child.

Keywords: children, fever, acute respiratory disease, paracetamol, ibuprofen.

В структуре острых инфекционных заболеваний у детей до 90% случаев приходится на острую респираторную патологию, при которой одной из частых причин обращения родителей в поликлиническую сеть является лихорадка [1]. Известно, что лихорадка представляет собой защитно-приспособительную реакцию организма, возникающую в ответ на воздействие патогенных раздражителей, что сопровождается повышением температуры [2, 3]. Вместе с тем гипертермия является наиболее значимым и сложным симптомом в работе врача и требует профессионального мастерства и индивидуального подхода в каждом конкретном случае. Известно, что у детей респираторные заболевания зачастую проявляются высоким уровнем лихорадки, головной болью, миалгиями, что требует принятия неотложных мер по их устранению. Необходимо

к тому же учесть, что дети по сравнению со взрослыми значительно хуже переносят болевой синдром различного происхождения. С этих позиций чрезвычайно актуальным является своевременное обоснованное назначение наиболее эффективного и безопасного лекарственного средства, обладающего комплексным воздействием на организм ребенка, объединяющего антипиретические, анальгезирующие и противовоспалительные эффекты [4]. Сведения о влиянии антипиретиков на степень приверженности родителей детей с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) единичны и крайне ограничены [5].

Целью настоящей работы было изучить отдельные клинические факторы на приверженность родителей к подходам к терапии у детей с ОРЗ.

Пациенты и методы исследования

Было обследовано 97 детей (64 мальчика, 33 девочки) в возрасте от 3 до 6 лет (средний возраст составил $4,7 \pm 0,43$ года), находящихся на лечении в детском отде-

лении клиники медицинского университета (им. В.К.Меньшикова) ГБОУ ВПО Казанский ГМУ МЗ РФ в период с 2014 по 2015 гг. Все дети были разделены по группам в зависимости от проводимой антипиретической терапии. Так, первую группу составили 23 пациента, которым применялся парацетамол в разовой дозе 10–15 мг/кг, вторую — 36 детей, купирование лихорадки у которых проводилось ибупрофеном (разовая доза — 6–10 мг/кг), в третью группу были включены 38 детей, получавших комбинированный жаропонижающий препарат Ибуклин Юниор®, в состав которого входят 100 мг парацетамола и 125 мг ибупрофена, в суточной дозе не более 3 таблеток, курсом не более 3 суток.

Всем исследуемым пациентам в соответствии со стандартом проводились клиничко-инструментальные методы исследования, включающие в себя сбор анамнеза жизни и заболевания, оценку соматического статуса, исследование общего анализа крови (при поступлении и на момент клинического выздоровления), мочи, кала, по показаниям рентгенографию

¹ Контактная информация:
 azakirova@gmail.com

Таблица 1

Этиологический спектр возбудителей обследованных пациентов		
Характеристика антигена	Число детей	%
Парагриппозный	23	23,7
Аденовирусный	19	19,6
РС-вирусный	17	17,5
Гриппозный	14	14,4
<i>M. pneumoniae</i>	9	9,3
<i>S. pneumoniae</i>	15	15,5
Всего	97	100

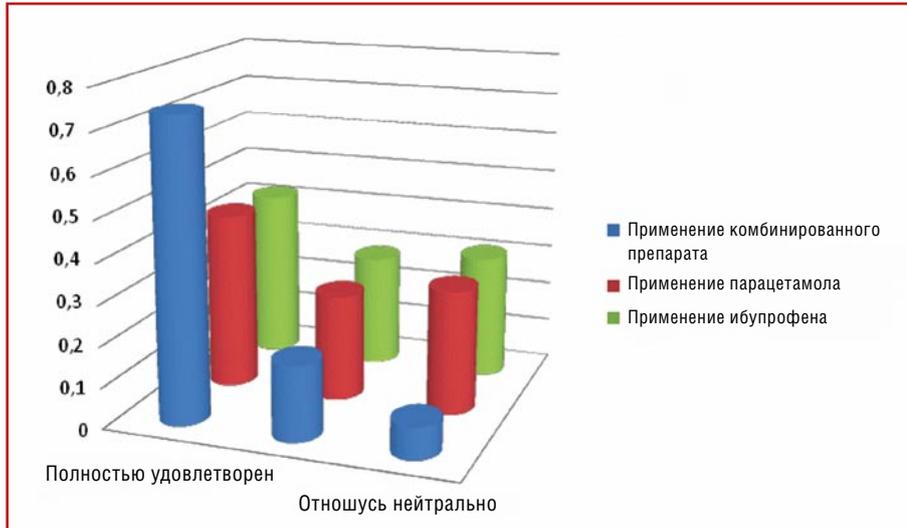


Рис. 1. Удовлетворенность родителей терапевтическим режимом применяемого комбинированного препарата

органов грудной клетки. Пациентам проводилось биохимическое исследование крови, соскоб на яйца остриц, анализы кала на яйца глистов и лямблий. При необходимости ребенок консультировался специалистами: оториноларингологом, кардиологом, неврологом, аллергологом.

Дети ежедневно осматривались врачом-педиатром с регистрацией результатов осмотра в истории болезни ребенка, а также в специально составленной нами индивидуальной карте пациента. Оценка комплаентности (число отказов от лечения ввиду неэффективности, непереносимости лекарственного средства или неудовлетворенности органолептическими свойствами препарата) проводилась путем анкетирования родителей. Удовлетворенность результатами лечения комбинированным препаратом родители пациентов оценивали по интегральной шкале IMPSS (Integrative Medicine Patient Satisfaction Scale):

- полностью удовлетворен;
- удовлетворен;
- отношусь нейтрально;
- неудовлетворен;
- крайне неудовлетворен.

Верификацию отдельных этиологических факторов осуществляли неинвазивным прямым методом иммунофлуоресценции (ИФЛ) на мазках из носа по Е. С. Кетиладзе и др. (1964) [6]. Диагностировалось наличие респираторно-синцитиального вируса (РС-вируса), аденовирусов, вирусов

парагриппа 1-го и 2-го типов, риновирусов, а также *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidofila pneumoniae*.

С целью исключения перекрестного инфицирования, возможного по прошествии 1–2 суток после госпитализации, забор материала производили в приемном покое при поступлении пациента в стационар.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Statistica 6.0. Для характеристики полученных данных использовали стандартное (среднеквадратическое) отклонение, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

В ходе исследования было установлено, что в этиологической структуре (ОРЗ) наблюдаемых нами пациентов преобладали вирусы парагриппа, аденовирусы и *S. pneumoniae* (табл. 1).

Клинический анализ показал, что лихорадка при аденовирусной инфекции характеризовалась постепенным повышением до фебрильных цифр длительностью до 7 суток с последующим переходом в субфебрилитет на протяжении 5–7 дней. Лихорадка у детей, в этиологической структуре которых выявлялся вирус парагриппа, была кратковременной на фоне умеренно выраженных симптомов интоксикации. У детей с этиологическим фактором РС-вируса заболевание развивалось постепенно. Симптомы интоксикации протекали в виде дыхательной недостаточности и фебрильной температуры с последующим подъемом на 2–3 сутки до пиретических цифр.

Выбор жаропонижающего препарата парацетамола у детей первой груп-

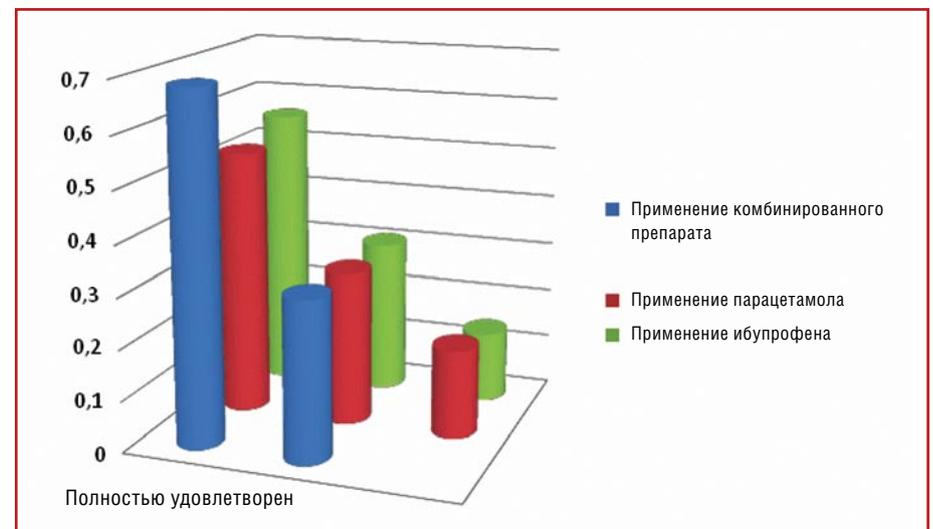


Рис. 2. Уверенность родителей в безопасности лечения детей к завершению терапевтического периода

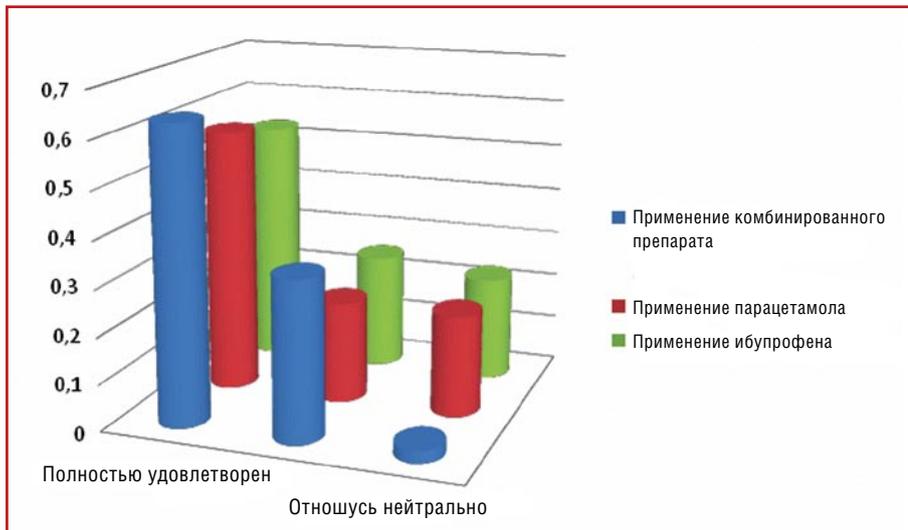


Рис. 3. Удовлетворенность родителей общей продолжительностью пребывания детей в стационаре

Таблица 2

Уровень приверженности родителей обследуемых пациентов к подходам выбора жаропонижающего препарата

Препарат	Количество пациентов с разной степенью приверженности к терапии лихорадки, %		
	Комплаентные	Затрудняются ответить	Некомплаентные
Парацетамол, n = 23	73,92	17,39	8,69
Ибупрофен, n = 36	69,43	16,52	14,05
Парацетамол + ибупрофен, n = 38	92,51**	2,23**	5,26*

*Примечание. * p < 0,05 по отношению к группе сравнения; ** p < 0,001 по отношению к группе сравнения.*

пы в купировании лихорадки основывался на доказанной эффективности его в быстром снижении температуры. Использование у пациентов второй группы в качестве антипиретического лекарственного средства ибупрофена в лечении лихорадки было обосновано в первую очередь его противовоспалительным действием и длительным доказанным жаропонижающим эффектом.

В качестве жаропонижающего средства в терапии детей третьей группы в соответствии с клиническими рекомендациями для педиатров (Союз педиатров России, 2011) нами была применена комбинация ибупрофена и парацетамола в виде готовой лекарственной формы. Выбор препарата основывался на том, что он оказывает жаропонижающее, противовоспалительное и анальгезирующее действие и проявляет более широкий спектр фармакологической активности. Фармакокинетика комбинированного препарата основана на угнетении циклооксигеназы 1 и 2, нарушении метаболизма арахидоновой кислоты, уменьшении количества простагландинов как в очаге воспаления,

так и в здоровых тканях и подавлении экссудативной и пролиферативной фаз.

Неопровержимым преимуществом является форма выпуска комбинированного препарата в виде диспергируемых таблеток. В нашем исследовании режим дозирования пациентам включал комбина-

цию 125 мг ибупрофена и 100 мг парацетамола курсом не более 3 таблеток. В ходе исследования нами оценивались безопасность, эффективность, удобство применения данных лекарственных средств и количество дней госпитализации с учетом мнения родителей. Проведено интервью с помощью анкетного опроса родителей об удовлетворенности купирования лихорадки у детей с ОРЗ. Анкета включала данные анамнеза, сведения о клиническом течении ОРЗ, длительность лихорадки и характера ее проявлений. Анализ анкет в количестве 97 показал, что при применении комбинированного препарата практически все родители 3-й группы были уверены в безопасности лечения детей, причем в 1-й и 2-й группах, которые получали препараты парацетамол и ибупрофен в отдельности, таких родителей оказалось меньше (рис. 1, 2).

Назначение комбинированного препарата ибупрофена и парацетамола улучшало качество жизни не только в отношении снижения температурной кривой, но и за счет более быстрого купирования воспалительных изменений со стороны верхних дыхательных путей, характерных для многих респираторных инфекций (рис. 3).

В ходе исследования также были установлены причины неудовлетворенности родителей купированием лихорадки назначенными препаратами. Так, в 1-й и 2-й группах с использованием парацетамола и ибупрофена в отдельности 28,33% родителей отметили причины неудовлетворенности используемых препаратов, тогда как среди родителей, чьи дети получали комбинированный препарат ибупрофена и парацетамола, таких было всего лишь 5,26% (p < 0,05; табл. 2).

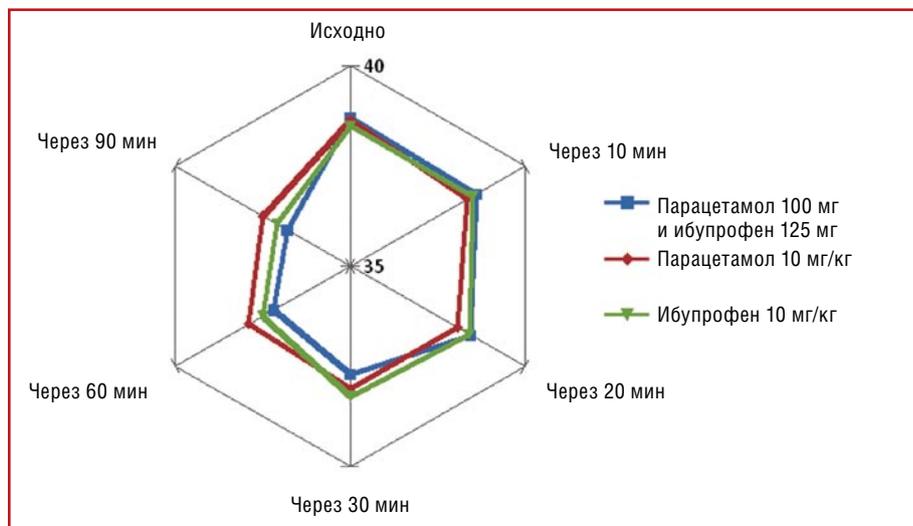


Рис. 4. Динамика купирования лихорадки у детей с ОРЗ при назначении различных терапевтических режимов

В целом среди обследованных групп пациентов выявлен высокий уровень комплаентности к комбинированному препарату ибупрофен + парацетамол.

Также в отношении парацетамола родителями были отмечены кратковременность эффекта и в 1 случае — диспепсия, что касается приема ибупрофена, то в ряде наблюдений были зарегистрированы аллергические реакции в виде мелкоочечных высыпаний в области щек.

Как показали данные проведенных исследований, взаимодополняющая комбинация компонентов препарата проявляла большую эффективность в отношении лихорадки, чем компоненты в отдельности, обеспечивала быстрое снижение температуры на длительное время (рис. 4). Терапевтический режим на основе назначения комбинированного препарата ибупрофена и парацетамола является более удобным и простым при практическом отсутствии нежелательных реакций. Сказанное хорошо согласуется с проведенным рандомизированным контролируемым исследованием, выполненным экспертами Бристольского университета в 2008 г. Так, при независимой проверке ни один из нежелательных эффектов не был отнесен к процессу исследования либо к влиянию исследованных препаратов [7].

Таким образом, прием комбинированного препарата ибупрофен + парацетамол значительно сокращал сроки воспалительных поражений верхних дыхательных путей, проявил себя как безопасный в детской практике препарат и оказывал более длительный жаропонижающий эффект.

Заключение

Медикаментозная терапия при выборе оптимального препарата антипиретического действия должна учитывать предпочтения самого пациента и его родителей в выборе препарата, а также сомнения и опасения в вопросах лечения. Эффективное взаимодействие врача и родителей ребенка с острой респираторной инфекцией и совместное принятие решений позволяют улучшить приверженность и повысить шанс на достижение антипиретического действия, устранения воспалительных эффектов и купирования болевых синдромов. Одной из перспективных альтернатив в этом плане является назначение комплексного комбинированного препарата, эффективность которого достигается длительным периодом фармакологического действия, включающего противовоспалительный и анальгезирующий эффекты. ■

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым тонзиллитом. М.: Союз педиатров России, 2015. С. 10.
2. Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадце М.Д. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению / Под общ. ред. А.А. Баранова, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадце. М.: Союз педиатров России, 2011. 228 с.
3. Ключников С.О., Барсукова М.В., Дубович Е.Г., Суондукова А.С. Рациональные подходы к применению жаропонижающих препаратов у детей // МРЖ. 2010; (5): 243–247.
4. Пичуза О.И., Закирова А.М. Лихорадка в практике врача педиатра: современные возможности эффективной терапии // Практическая медицина. № 9 (85). 2014. С. 89–93.
5. Кремлева О.В. Проблемы некомплаентности в соматической клинике, тактики преодоления // Мед. психол. в России: электрон. науч. журнал. 2013; (4): 21. http://mprj.ru/archiv_global/2013_4_21/nomer/nomer11.php (дата обращения: 29.06.2015).
6. Кетладзе Е.С. Клиника и распознавание парагриппозных, аденовирусных заболеваний и гриппа. Дисс. ... д.м.н. М., 1965. 30 с.
7. Heu A.D. et al. Paracetamol plus Ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH). //BMJ. 2008. 337: a 1302.

ИБУКЛИН ЮНИОР®

3+

**ПРОТИВ ЖАРА
И БОЛИ
БЫСТРО И
ПРОДОЛЖИТЕЛЬНО**



Ибупрофен
100 МГ

Парацетамол
125 МГ



Обезболивающее и
противовоспалительное
действие



Диспергируемые
таблетки
для детей



Быстрый
и длительный
жаропонижающий
эффект**



Комбинация
парацетамола
и ибупрофена
эффективнее,
чем компоненты
по отдельности*

* Инструкция по медицинскому применению.

** Alastair D Hay, Niamh M Redmond, Margaret Fletcher, Tim J Peters; Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomized controlled trial; BMJ 2008; 337:a1302

ООО «Др. Редди'с Лабораторис»,
115035, Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1.
Тел. (495) 795 29 01; факс (495) 795 39 08,
www.drreddys.ru; e-mail: inforus@drreddys.ru
Реклама. Информация для врачей и медицинских работников.



Рахит:

соматоневрология и нейропедиатрия

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

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлены данные о недавних рекомендациях Всемирного консенсуса по профилактике и лечению рахита (2016). Рассматриваются различные аспекты рекомендаций этого Консенсуса, сопоставляются с современными российскими рекомендациями по аналогичному вопросу, в также подвергаются обоснованной критике.

Ключевые слова: рахит, нутритивный рахит, витамин D, кальций, дети, нейропедиатрия.

Abstract. The article focuses on recent Global Consensus recommendations for prevention and treatment of nutritional rickets (2016). Various aspects of these Consensus recommendations are reviewed, compared with current Russian recommendations on the subject, and subjected to reasonable criticism.

Keywords: rickets, nutritional rickets, vitamin D, Calcium, infants, young children, neuropaediatrics.

Педиатрам и детским неврологам, имеющим дело с детьми первых месяцев-лет жизни, практически постоянно приходится сталкиваться с проблемой рахита (витамин D-дефицитного), который также принято называть «классическим». Внимание к этому патологическому состоянию со стороны детских неврологов вполне объяснимо, поскольку именно витамин D-дефицитный рахит является ярким примером соматоневрологической патологии, на что неоднократно указывалось в соответствующих публикациях [1–3].

В начале 2016 г. были опубликованы рекомендации Всемирного консенсуса по профилактике и лечению нутритивного рахита (Global Consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets), в разработке которых приняли участие 33 специалиста, представляющие 11 педиатрических сообществ из восемнадцати стран мира [4, 5]. Среди разработчиков указанных рекомендаций фигурировали представители Европы (Бельгия, Великобритания, Ирландия, Польша, Финляндия, Швейцария, Швеция), Америки (Аргентина, Канада, США), Азии (Израиль, Индия, Китай, Филиппины, Япония), Африки (Нигерия, ЮАР), Австралии, но не Российской Федерации.

Необходимо отметить, что термин «нутритивный рахит» (*nutritional rickets*) является полным синонимом понятия «витамин D-дефицитный рахит», привычного для российских врачей [6]. Тем не менее, в публикации П. Плудовски и И. Н. Захаровой (2016) обыгрывается термин «алиментарный рахит», то есть прямой перевод «нутритивного» рахита [7].

Всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита — знаковое событие в современной педиатрии, но при этом далеко не все сформулированные в нем положения однозначны, а некоторые дискуссионны и заслуживают критики [8].

Консенсус-2016. В первой секции Всемирного консенсуса, давая определение рахиту, авторы делают основной акцент на нарушениях дифференцировки хондроцитов, минерализации пластинки роста и остеоидов, то есть практически игнорируют поражение центральной и вегетативной нервной системы, а также других органов и систем, уделяя основное внимание «костным» аспектам болезни [4, 5]. Вот это определение: «Нутритивный рахит — нарушение с дефективной дифференцировкой хондроцитов и минерализацией пластинки роста, а также с дефективной минерализацией остеоидов, вызывается у детей дефицитом витамина D и/или низким поступлением кальция» [4, 5].

Российская позиция. Подход к дефиниции рахита, подобный описанному выше (так называемый «костный»), уже давно известен в педиатрии. По сути, он сложился исторически, так как еще античные врачи Соран Эфесский (98–138 г. н.э.) и Гален (129–200 г. н.э.) описывали при рахите именно костные деформации, сводя содержание болезни преимущественно к изменениям со стороны скелета [6]. По-видимому, в настоящее время целесообразно рассматривать витамин D-дефицитный рахит менее однозначно, с позиций мультидисциплинарной медицины. Ниже приводится пример определения рахита, учитывающего положения соматоневрологии и современной нейропедиатрии.

Рахит (витамин D-дефицитный или классический) — это патологическое состояние, обусловленное дефицитом витамина D и/или минеральных веществ, при котором нарушения кальциевого гомеостаза ведут к дефектам формирования скелета в грудном и раннем детском возрасте, поражениям центральной и вегетативной нервной системы, а также сопровождаются изменениями со стороны других органов и систем [2, 6].

Консенсус-2016. Предложены объективные критерии обеспеченности витамином D (на основании содержания в крови 25-гидроксивитамина D — 25ОНD):

- достаточная — > 50 нмоль/л;

- недостаточная — 30–50 нмоль/л;
- дефицит — < 30 нмоль/л [4, 5].

В качестве проявлений токсичности витамина D предлагается рассматривать гиперкальциемию и содержание в сыворотке крови 25ОНD на уровне > 250 нмоль/л при сопутствующей гиперкальциурии и снижении активности паратиреоидного гормона (ПТГ) [4, 5].

Российская позиция. Вышеперечисленные показатели обеспеченности витамином D, а также критерии его токсичности (гипервитаминоз D) используются и в нашей стране. Следует лишь приветствовать лаконичность и конкретность предложений Всемирного консенсуса по этому вопросу, а сами критерии взять на вооружение в повседневной врачебной практике.

В то же время М. Неггманн и соавт. (2017) сообщают о новейших биомаркерах недостаточности витамина D (коэффициент метаболитов витамина D — соотношение 25ОНD и 24,25ОНD или биодоступный 25ОНD, свободный 25ОНD), которые полностью проигнорированы экспертами Всемирного консенсуса [9].

Консенсус-2016. С целью профилактики рахита предполагается необходимость алиментарного потребления кальция (Са): в возрасте 0–6 мес — 200 мг/сут, в возрасте 6–12 мес — 260 мг/сут, в возрасте > 12 мес — свыше 500 мг/сут. Соответственно, потребление Са на уровне 300–500 мг/сут признается недостаточным, а < 300 мг/сут — дефицитным [4, 5].

Российская позиция. Необходимость использования препаратов Са в профилактике рахита всегда признавалась и пропагандировалась педиатрической общественностью нашей страны. Здесь следует отметить, что российские рекомендуемые нормы потребления Са существенно отличаются от европейских (для детей 0–6 мес — 400–500 мг/сут, 6–12 мес — 600 мг/сут и т. д.) [10].

Консенсус-2016. Во второй секции консенсуса международные эксперты, ссылаясь на данные Института медицины, приводят рекомендации, в соответствии с которыми детям в возрасте до 12 мес с профилактической целью следует назначать витамин D в количестве 400 МЕ/сут, а после 12 мес — 600 МЕ/сут [4, 5].

Российская позиция. Рекомендуемая профилактическая курсовая доза витамина D в РФ составляет от 250 тысяч МЕ до 400 тысяч МЕ, что в целом сопоставимо с рекомендациями Всемирного консенсуса. Другое дело, что при следовании рекомендациям Всемирного консенсуса описываемая минимальная курсовая доза (около 250 тысяч МЕ) достигается лишь к полуторагодовалому возрасту, а максимальная (около 400 тысяч МЕ) — к возрасту 2 лет 2 мес. В нашей стране педиатры стремятся к достижению курсовой профилактической дозы к возрасту 7–8 месяцев, а для этого требуются более высокие дозы витамина D (1500–3000 МЕ/сут).

По-видимому, всегда следует различать такие понятия, как «суточная потребность» и «доза для суточной дотации», а также стараться учитывать процент утилизации (биодоступности) витамина D в организме грудного ребенка.

Консенсус-2016. Что касается лечения рахита, то минимальная рекомендуемая Всемирным консенсусом терапевтическая доза витамина D определена на уровне 2000 МЕ/сут (50 мкг) — в течение не менее 3 месяцев, а алиментарного Са — 500 мг/сут (одновременно с применением витамина D) [4, 5]. Отраднее, что лечение витамином D рекомендуется на протяжении не менее

12 недель, хотя на практике для этой цели обычно требуется более продолжительный период времени.

Восстановлено «равноправие» витамина D₂ (эргокальциферола) и витамина D₃ (холекальциферола) в профилактике и лечении рахита [4, 5].

Российская позиция. К сожалению, в рекомендациях Всемирного консенсуса не указано, к какой курсовой дозе витамина D следует стремиться в терапии рахита, а этот момент является определяющим. Совершенно очевидно, что в случае следования рекомендациям Всемирного консенсуса те 180 тысяч МЕ, которые ребенок сможет получить за 3 месяца (примерно 90 дней), явно не могут считаться лечебной курсовой дозой, которая требуется для терапии витамин D-дефицитного рахита. Собственно говоря, даже для курсовой профилактической дозы указанного выше количества витамина D будет недостаточно.

В Российской Федерации разработаны и успешно применяются рекомендации, эффективность которых подтверждается многолетней практикой. В соответствии с этими рекомендациями курсовая терапевтическая доза витамина D определяется степенью выраженности рахита (доза варьирует от 800 тысяч МЕ до 1 миллиона МЕ). Так, курсовая лечебная доза составляет при рахите I степени — 600 тысяч МЕ, II степени — 800 тысяч МЕ, III степени — 1 миллион МЕ [1, 2].

Экспертами Всемирного консенсуса даже не упоминается метод так называемой stoss-терапии рахита, незаслуженно забытый, но вновь практикуемый в различных странах мира [11, 12].

К сожалению, в нашей стране производство традиционного для России витамина D₂ (эргокальциферол) в начале 2000-х гг. было прекращено. Одной из причин этого обстоятельства послужили не вполне обоснованные публикации о якобы имеющихся преимуществах и предпочтительности витамина D₃ (холекальциферол).

Консенсус-2016. В секции 3 описаны особенности профилактики рахита/остеомаляции, а также подходы к идентификации факторов риска. Так, женщинам детородного возраста рекомендовано ежедневное потребление витамина D на уровне 600 МЕ/сут (в составе комбинированных препаратов, содержащих железо и фолиевую кислоту) [4, 5].

Помимо регулярного потребления витамина D (в дозе 400 МЕ/сут), не позднее достижения детьми возраста 26 недель в рацион их питания следует включать дополнительные продукты, богатые кальцием, а на протяжении всего периода детского и подросткового возраста — обеспечивать потребление элементарного кальция на уровне не менее 500 мг/сут [4, 5].

Российская позиция. В нашей стране потребление витамина D женщинами детородного возраста определено на уровне 10 мкг/сут (во 2-й половине беременности — 500 МЕ/сут), а рекомендуемый уровень потребления Са детям уже на первом году жизни составляет 400–600 мг/сут; к 18 годам он достигает 1200 мг/сут, то есть существенно превышает описываемый во Всемирном консенсусе [10].

Консенсус-2016. Секция 4 посвящена профилактике остеомаляции в периоде беременности и лактации, а также врожденному рахиту. По мнению международных экспертов, дотация витамина D в дозе 600 МЕ/сут обеспечивает адекватное содержания 25ОНD в сыворотке крови у матерей, предотвращая нарастание активности щелочной фосфатазы в пуповинной крови, увеличение размеров родничка, неонатальную гипокальциемию и врожденный

рахит. Во Всемирном консенсусе указывается, что «профилактика врожденного рахита достигается дотацией матерям витамина D на уровне 600 МЕ/сут, а также обеспечением потребления ими кальция в рекомендуемых количествах, или адекватной терапией состояний, predisposing к гипокальциемии или дефициту витамина D» [4, 5].

Российская позиция. В соответствии с действующими в нашей стране рекомендациями потребность беременных женщин в витамине D составляет не 600 МЕ/сут, а 500 МЕ/сут [10]. В Российской Федерации и в некоторых странах СНГ в целях антенатальной (первичной) профилактики рахита беременным женщинам (начиная с 24-й недели гестации) рекомендуется прием препаратов витамина D. При этом доза витамина составляет 1000–1500 МЕ/сут или 10 тысяч МЕ 1 раз в неделю [13, 14].

Всем врачам-педиатрам нашей страны хорошо известно со времени обучения в медицинских институтах (университетах, академиях), что врожденного рахита не существует. Это аксиома. Следовательно, не могут существовать причины для его появления, а рассмотрение способов лечения этой несуществующей патологии столь же бессмысленно. По-видимому, следует признать возможность существования врожденного рахита лишь в ветеринарии, например, наличие болезни у новорожденных ягнят, как это описано в наблюдениях К. Е. Dittmer и соавт. (2017) [15].

Консенсус-2016. Секция 5 посвящена оценке тяжести нутритивного рахита и стратегии общественного здравоохранения в его профилактике. Здесь следует выделить три основных положения.

Во-первых, «всем детям в возрасте от 0 до 12 мес показана дотация витамина D, независимо от вида вскармливания».

Во-вторых, «следует считать нутритивный рахит, остеомаляция, дефицит витамина D и кальция предотвратимыми проблемами всемирного общественного здравоохранения».

В-третьих, «необходима фортификация основных продуктов питания витамином D и кальцием (фортификация пищи позволяет предотвратить рахит и улучшить обеспеченность витамином D)».

Российская позиция. Отрадно констатировать, что официальное признание получила необходимость дотации витамина D всем детям на первом году жизни — вне зависимости от практикуемого вида вскармливания.

Предотвратимость рахита, наряду с дефицитом витамина D и остеомаляцией, является важным заявлением, накладывающим ответственность на врачей педиатрических специальностей за отсутствие адекватных и своевременных мер профилактики вышеперечисленных патологических состояний.

Зарубежные коллеги явно переоценивают роль фортификации продуктов питания для детей в профилактике рахита. Хорошо известно, что обогащение заменителей грудного молока витамином D не позволяет радикально улучшить ситуацию с профилактикой рахита. Более целесообразной выглядит контролируемая дотация необходимых витаминов и минеральных веществ, осуществляемая под контролем врача-педиатра.

Нет сомнений, что появление в 2016 г. Всемирного консенсуса по профилактике и лечению нутритивного рахита является чрезвычайно своевременным и полезным [16]. Обладающими несомненной практической значимостью следует признать категоризацию обеспеченности витамином D на основании содержания в крови 25ОНD, крите-

рии гиперкальциемии при реализации гипервитаминоза D, рекомендации по антенатальной профилактике рахита и некоторые другие моменты.

Неудовлетворение и даже некоторое разочарование Всемирным консенсусом вызывает целый ряд негативных моментов, включая определение нутритивного рахита, заниженные дозы витамина D при приеме с профилактической и лечебной целью, отсутствие регламентированных курсовых доз витамина в терапии и профилактике рахита. Местами эксперты Всемирного консенсуса откровенно удивляют цитированием общеизвестных фактов, а местами пытаются прикрыть огрехи рекомендаций позициями доказательной медицины.

Совершенно необъяснимой выглядит убежденность зарубежных коллег в существовании так называемого «врожденного рахита», а также возможности развития рахита у детей не просто старше 3-летнего возраста, но и у подростков. В совокупности с отказом от каких-либо попыток с их стороны классифицировать рахит по степени тяжести, характеру течения, периодам и/или фазам создается впечатление, что речь идет не о хорошо нам всем знакомом витамине D-дефицитном рахите, а о каком-то другом таинственном патологическом состоянии.

Остается только сожалеть, что для участия во Всемирном консенсусе не были приглашены представители российской педиатрической школы. Напомню, что именно российским педиатрам принадлежат многие достижения, связанные с подходами к витамин D-дефицитному рахиту: Н. И. Лунин открыл существование витаминов (1881), И. А. Шабал (1909) представил первый случай излечения рахита у ребенка рыбьим жиром, С. О. Дулицкий (1948) создал классификацию рахита и т. д. Не исключено, что привлечение российских специалистов к работе над рекомендациями Всемирного консенсуса позволило бы оптимизировать их содержание, а также избежать некоторых вышеперечисленных недостатков.

Возвращаясь к вопросу о соматоневрологических аспектах витамин D-дефицитного рахита, хотелось бы особо выделить то обстоятельство, что нарушения со стороны центральной и вегетативной нервной системы отмечаются при рахите любой степени выраженности, а зачастую — предшествуют соматическим симптомам болезни [1].

Вегетативная симптоматика при рахите частично обусловлена нарушениями в различных отделах вегетативной нервной системы, препятствующими нормальному протеканию процессов адаптации и сохранению гомеостаза [17]. Вегетативная нервная система регулирует функциональный уровень внутренней среды организма, необходимый для адекватной реакции всех его систем.

Рахит — болезнь всего организма, функции которого регулируются нервной системой. Не подлежит сомнению, что подходы к профилактике и лечению рахита должны носить мультидисциплинарный характер. На практике это означает, что врачи всех педиатрических специальностей должны иметь четкие представления об адекватной коррекции этого патологического состояния, а не ограничиваться формальной дотацией витамина D и препаратов Са. ■

Литература

1. Студеникин В. М., Николаев А. С. Витамин D-дефицитный рахит как соматоневрологическое заболевание // Современная педиатрия. 2005. № 3 (8). С. 130–135.

2. Студеникин В. М., Шамансуров Ш. Ш., Акоев Ю. С., Андреевко Н. В., Боровик Т. Э., Пак Л. А., Саудаизова Ш. Х., Сахиева Н. Е., Студеникина Н. И., Шелковский В. И. Витамин D-дефицитный рахит. Раздел гл. 19 «Соматоневрология новорожденных и детей грудного и раннего возраста». В кн.: Неврология раннего детства: от 0 до 3 лет / Под ред. Шамансурова Ш. Ш. и Студеникина В. М. Ташкент, 2010. 349–351.
3. Студеникин В. М., Шамансуров Ш. Ш., Акоев Ю. С., Андреевко Н. В., Бомбардинова Е. П., Боровик Т. Э., Бушуева Т. В., Горюнова А. В., Грибакин С. Г., Звонкова Н. Г., Мигали А. В., Пинаева А. Р., Степакина Е. И., Степанов А. А., Студеникина Н. И., Турсунжуева С. Ш., Шелковский В. И. Соматоневрология новорожденных. В кн.: Неонатальная неврология. Гл. 17 / Под ред. Студеникина В. М. и Шамансурова Ш. Ш. М.: Медфорум, 2014. 272–288.
4. Munns C. F., Shaw N., Kiely M., Specker B. L., Thacher T. D., Ozono K., Michigami T., Tiosano D., Mughal M. Z., Mäkitie O., Ramos-Abad L., Ward L., DiMeglio L. A., Atapattu N., Cassinelli H., Braegger C., Pettifor J. M., Seth A., Idris H. W., Bhatia V., Fu J., Goldberg G., Säwendahl L., Khadgawat R., Pludowski P., Maddock J., Hyppönen E., Oduwole A., Frew E., Aguiar M., Tulchinsky T., Butler G., Högl W. Global Consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets // Horm. Res. Paediatr. 2016. 85 (2): 83–106.
5. Munns C. F., Shaw N., Kiely M., Specker B. L., Thacher T. D., Ozono K., Michigami T., Tiosano D., Mughal M. Z., Mäkitie O., Ramos-Abad L., Ward L., DiMeglio L. A., Atapattu N., Cassinelli H., Braegger C., Pettifor J. M., Seth A., Idris H. W., Bhatia V., Fu J., Goldberg G., Säwendahl L., Khadgawat R., Pludowski P., Maddock J., Hyppönen E., Oduwole A., Frew E., Aguiar M., Tulchinsky T., Butler G., Högl W. Global Consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. 101 (2): 394–415.
6. Студеникин В. М. Витамин D-дефицитный рахит // Детский доктор. 2000. № 4. С. 43–46.
7. Плудовски П., Захарова И. Н. Еще раз об алиментарном рахите // Медицинский совет. 2016. № 16. С. 27–31.
8. Студеникин В. М., Казакова К. А., Акоев Ю. С., Мигали А. В. Рахит, недостаточность витамина D и Всемирный консенсус по профилактике и лечению нутритивного рахита (2016): взгляд российских педиатров // Рос. педиатр. журнал. 2016. (Сдано в печать).
9. Herrmann M., Farrell C. L., Pusceddu I., Fabregat-Cabello N., Cavalier E. Assessment of vitamin D status — a changing landscape // Clin. Chem. Lab. Med. 2017. 55 (1): 3–26.
10. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных категорий населения Российской Федерации // Мет. реком. МР 2.3.1.2432–08.3.2.1. «Рациональное питание». М., 2008; 40.
11. Bothra M., Gupta N., Jain V. Effect of intramuscular cholecalciferol megadose in children with nutritional rickets // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2016. 29 (6): 687–692.
12. Chatterjee D., Swamy M. K., Gupta V., Sharma V., Sharma A., Chatterjee K. Stosstherapy in nutritional rickets: an insight into the safety and efficacy of treatment // Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2016. Aug 23. DOI: 10.4274/jcrpe.3557. [Epub ahead of print].
13. Шеплягина Л. А. Антенатальная профилактика рахита // Лечение и профилактика. 2013. 2 (6): 7–12.
14. Почкайло А. С., Жерносек В. Ф., Руденко Э. В., Почкайло Н. В., Ламеко Е. В. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике рахита у детей. Учебно-методич. пособие. Минск: МЗ Республики Беларусь/БМАПО, 2014. 72 с.
15. Dittmer K. E., Morley R. E., Smith R. L. Skeletal deformities associated with nutritional congenital rickets in newborn lambs // NZ Vet. J. 2017. 65 (1): 51–55.
16. Vitamin D deficiency and rickets: consensus at last // Arch. Dis. Child. 2016. 101 (4): 408.
17. Студеникин В. М. Вегетативная дисфункция у детей // iDoctor. 2016. № 3 (40). С. 8–11.

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»

Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1980 руб.

www.lvrach.ru/special/book

Симптомы и синдромы

Детская дерматология

Реклама

16+

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

Цена действительна до 31 декабря 2017 г.

Экспертный совет «Академия нутрициологии и микробиологии пищеварительного тракта»

Москва, 12 октября 2016 г. В Москве состоялось очередное заседание Экспертного совета «Академии нутрициологии и микробиологии пищеварительного тракта», инициированное бизнес-подразделением «Безрецептурные препараты» ООО «Пфайзер Инновации». Его участниками стали ведущие российские и зарубежные специалисты в области гастроэнтерологии, педиатрии, нутрициологии, аллергологии.

Цели Совета — развитие научного представления о нутриентах, витаминах и пробиотиках, формирование научного фундамента для более глубокого понимания специалистами и широкой общественностью роли нутриентов, витаминов и пробиотиков в профилактике и лечении заболеваний, в поддержании здоровья человека, определение перспективного развития этих групп препаратов, выработка требований и рекомендаций по их применению, систематизация рекомендаций по методам обучения специалистов и коммуникации с различными слоями населения.

Работа Экспертного совета осуществлялась по двум направлениям:

- пробиотики и микробиология кишечника;
- первые 1000 дней жизни: витамины и минеральные вещества.

Во время первой сессии «Пробиотики и микробиология кишечника» участники Совета отметили постоянно возрастающий интерес врачей и населения разных стран к пробиотическим препаратам и продуктам питания, содержащим пробиотические штаммы. Связано это с целым комплексом причин, важнейшими из которых является озабоченность потребителей качеством продуктов питания, их влиянием на здоровье, а также увеличением продолжительности активной жизни и возрастающим в связи с этим интересом к поддержанию здоровья. Эта общемировая тенденция касается и России, где от 17% до 36% населения постоянно придерживается принципов здорового образа жизни. В настоящее время только 9% населения являются потребителями пробиотиков: лекарственных средств и биологически активных добавок.

С развитием науки возрастает понимание роли кишечной микробиоты и ее воздействия на формирование и поддержание здоровья в целом. В настоящее время ученые получают все новые данные о кишечной микробиоте и ее функциях: защитной (от бактерий, вирусов, патогенов), пищеварительной, иммунологической, метаболической, регуляции сорбции и выработки витаминов и микроэлементов. Нарушение баланса кишечной микробиоты может быть причиной развития различных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), аллергии, метаболических нарушений. Кроме того, появляется информация о влиянии микробиоты на сперматозоиды и яйцеклетки, а значит, на фертильность и способность к оплодотворению.

В ходе Совета эксперты обсудили важность начального этапа формирования кишечной микробиоты во время беременности и родов, так как микробиота матери влияет на формирование микробиоты ребенка; также на ее состояние влияет характер вскармливания ребенка, а именно естественное или искусственное. Известно, что в 1 мл материнского молока содержится до 10^3 бактерий, которые попадают в ЖКТ ребенка и формируют защитный слой, предохраняя от многих заболеваний: острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), аллергии, проблем с пищеварением и др. По ряду причин становление кишечной микробиоты новорожденного может быть нарушено (анамнез матери, характер родовспоможения, сроки родов и др.), и поэтому, как отметили эксперты, может возникнуть необходимость назначения пробиотиков. В связи с этим сегодня высоко востребованы эффективные и безопасные пробиотические препараты для новорожденных с первых дней жизни, выпускаемые в удобной форме.

Для изучения влияния состояния микробиоты на возникновение отдаленных заболеваний было проведено исследование новорожденных, у которых была диарея. В результате исследования было установлено, что впоследствии у детей, перенесших диарею в периоде новорожденности, часто

развивалась аллергия. С целью предотвращения развития таких состояний несколько штаммов пробиотиков изучались в течение 17 лет. В частности, в ходе крупного когортного исследования в Норвегии 74000 женщин во II и III триместрах беременности принимали пробиотики, что позволило снизить частоту возникновения аллергии. Экзема у детей этих матерей встречалась на 50% реже.

Важным фактором, влияющим на состояние микробиоты, является характер питания человека и пищевые привычки. Сегодня доказано, что употребление стерилизованной пищи ухудшает состояние микробиоты. Это продемонстрировало проведенное в США исследование, показавшее, что наименьшее количество микроорганизмов присутствует в микробиоте тех людей, которые придерживаются традиционной американской диеты с большим количеством переработанных продуктов и фаст-фуда.

Значительный вред состоянию микробиоты наносит прием антибиотиков. Доказано, что назначение антибиотиков в первые два года жизни ребенка увеличивает вероятность развития ожирения в будущем. Так, в США, где в некоторых штатах до 30% населения страдают ожирением, весьма распространена практика широкого назначения антибактериальных препаратов новорожденным и детям до 2 лет.

Опыт показывает, что в педиатрической практике отсутствие назначений пробиотиков одновременно с антибиотиками приводит к высокому риску развития некротизирующих энтероколитов и других патологий, которые связаны с контаминацией кишечника патогенными микроорганизмами. Поэтому пробиотические штаммы, в частности *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4, следует рассматривать как оказывающие положительное влияние на становление кишечной микробиоты ребенка, которая, в свою очередь, воздействует на формирование здоровья ребенка.

Необходимость поддержания нормального состава микробиоты актуальна не только у детей.

Ряд исследований подтвердил положительное влияние применения определенных бактериальных штаммов и их комбинаций на улучшение состояния пациентов при различных патологических состояниях. В частности, изучалось влияние комбинации штаммов *B. lactis* Bi-07, *B. lactis* BI-04, *L. paracasei* Lpc-37, *L. acidophilus* NCFM при приеме антибиотиков в сравнении с плацебо. У 25% пациентов группы, принимавшей плацебо, развилась антибиотик-ассоциированная диарея (ААД). Несколько меньшее количество случаев ААД было отмечено в группе, получавшей низкую дозу пробиотика, а у пациентов, принимавших высокую дозу, частота и продолжительность ААД сократились на 50%.

Кроме того, отдельные штаммы данной комбинации показали положительный эффект на здоровье человека. Так, было доказано, что *L. acidophilus* NCFM способствует уменьшению боли в кишечнике. Применение *B. lactis* BI-04 способствует снижению ОРВИ — частота инфекций в группе, применявшей данный штамм, уменьшилась на 27% по сравнению с группой плацебо. Штамм *B. lactis* BI-07 показал в исследованиях положительное влияние на пищеварение. Выяснилось, что частота запоров в группе, применявшей *B. lactis* BI-07, по окончании курса лечения составила < 10%, в то время как в группе плацебо > 50%. Одновременно частота актов дефекации в группе плацебо увеличилась с 3 до 4 в неделю, а в группе *B. lactis* BI-07 — с 1,5 до 6 в неделю. Также в ходе исследований была доказана роль бактерии *L. paracasei* Lpc-37 в снижении продолжительности диареи. При этом назначать конкретный пробиотик необходимо, учитывая характер заболевания, штаммовый состав, штаммоспецифичность препарата и доказанную в ходе клинических исследований безопасность. Эксперты отметили, что врачу-клиницисту важно знать, какие препараты и виды штаммов представлены на рынке, какую они имеют доказательную базу по эффективности и безопасности применения и, соответственно, понимать критерии выбора пробиотика и иметь возможность обоснованного назначения пробиотика каждому конкретному пациенту.

Участники Совета констатировали, что значительное внимание сегодня необходимо уделять безопасности пробиотических препаратов, производ-

ству их в соответствии с надлежащими практиками. Этому способствуют ответственный выбор и аудит поставщиков, использование штаммов, производящихся на GMP-сертифицированных предприятиях, постоянный аудит готовой продукции. Таким подходом к производству пробиотических препаратов как БАД, так и лекарственных средств руководствуется компания Pfizer, выпускающая линейку востребованных на российском рынке пробиотиков Бифиформ для детей и взрослых. Штаммы пробиотиков Бифиформ сертифицированы, что подтверждает высокое качество их производства.

Обсуждая роль пробиотиков для здоровья человека, участники экспертного Совета резюмировали, что:

- микробиота играет ключевую роль в становлении ЖКТ и здоровья организма в целом, нарушения баланса микробиоты способствуют развитию хронических заболеваний ЖКТ;
- пробиотические штаммы *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Streptococcus thermophilus* TH-4 оказывают положительное влияние на становление кишечной микробиоты ребенка и формирование здоровья в целом;
- новая перспективная комбинация штаммов, включающая *B. lactis* Bi-07, *B. lactis* BI-04, *L. paracasei* Lpc-37, *L. acidophilus* NCFM, продемонстрировала ряд положительных эффектов, таких как снижение абдоминальной боли, риск развития заболеваний, уменьшение негативного воздействия от приема антибиотиков, и может быть рекомендована пациентам разных возрастных групп, в том числе для длительного применения;
- в клинической практике важно правильно выбирать пробиотики, обладающие доказанной эффективностью и безопасностью, с учетом их штаммоспецифичности и возрастных особенностей пациента.

Вторая сессия работы Экспертного совета была посвящена роли витаминов и минеральных веществ в период первых 1000 дней жизни ребенка — с момента зачатия до второго дня рождения, питание детей раннего возраста и беременных женщин.

Первые 1000 дней жизни являются определяющим периодом в жизни каждого человека, когда закладываются основы здоровья, фактически организм выстраивает программу на всю жизнь. Зачатие, эмбриогенез, органогенез и гистогенез — все эти процессы происходят до рождения и являются очень

важными этапами в развитии человека. Перенесенные в раннем возрасте человеком заболевания накладывают отпечаток не только на физический, но и на социальный статус. Доказано, что адаптивный ответ на питание на ранних этапах развития в значительной степени обуславливает развитие в будущем таких патологий, как гипертония, сахарный диабет 2-го типа, остеопороз, метаболические нарушения. Для обеспечения организма ребенка еще до рождения витаминами и нутриентами необходимо сбалансированное питание во время беременности; в дальнейшем в период лактации также нужно внимательно следить за их поступлением в организм матери. С этой целью врачи должны рекомендовать беременным и кормящим женщинам прием мультивитаминных комплексов и употребление в пищу продуктов, обогащенных важнейшими веществами.

Конкретная практика обогащения продуктов теми или иными витаминами или другими микронутриентами должна варьироваться с учетом локального регионального опыта. Основной сложностью в данном вопросе является недостаточность систематических данных наблюдения за группами риска, отсутствие достоверной информации по дефициту различных веществ, значительные расхождения в оценках (по разным данным, в США дефицит витамина А составляет 10–32%, D — 50–70%) или отсутствия таких данных.

Участники Экспертного совета считают неудовлетворительной ситуацию с обеспеченностью витаминами и минеральными веществами разных групп населения. Вследствие ряда причин значительная часть населения России испытывает полигиповитаминозные состояния. В ходе целенаправленных исследований выяснилось, что у значительной части населения России отмечается витаминно-минеральная недостаточность. Среди наиболее распространенных проблем, касающихся всех групп населения, — дефицит витамина D. Обеспеченность им составляет не более 50% популяции. Согласно экспертному заключению Европейской комиссии по безопасности пищи (European Food Safety Authority, EFSA) от 2015 г., дети первого года жизни должны получать витамин D в дозе 10 мкг/сут (400 МЕ), дети старше одного года и взрослые — 15 мкг/сут (600 МЕ).

Особенно уязвимыми группами являются беременные женщи-

ны и дети в первые 1000 дней жизни. Витаминно-минеральная недостаточность у детей составляет 14–50%, у женщин во время беременности — 40–77%, при этом в зависимости от социально-экономических условий различных регионов данные могут меняться. В ходе ряда исследований выяснилось, что в России только 24% будущих матерей получают витаминно-минеральные комплексы (МВК), хотя в этот период жизни потребность в витаминах и микроэлементах возрастает примерно на 185–187%.

Наиболее распространены у беременных дефициты витаминов группы В, отвечающих за формирование плаценты, внутриутробное развитие ребенка, предотвращение патологических состояний во время беременности, выкидышей и преждевременных родов. Недостаток витамина С приводит к снижению синтеза коллагена и кортикостероидов, развитию нарушений сердечно-сосудистой системы, ухудшению превращений фолиевой кислоты в ее активную форму. D-дефицитные состояния способствуют возникновению осложнений во время беременности, рахита у ребенка, развитию у женщин остеопороза в постменопаузе. У 9 из 10 женщин фиксируется дефицит железа, что приводит к анемиям от легкой до тяжелой степени. Недостаток Zn, Cu, Mn, Mg повышает риск тератогенных эффектов, угрозы прерывания беременности, становится причиной преждевременных родов и рождения недоношенных детей.

Большое внимание в работе Совета было уделено питанию новорожденных детей, в том числе недоношенных. У этой группы особенно высока потребность в жирорастворимых витаминах. Принципиально важным является поступление в организм недоношенного ребенка витамина А (транс-ретинола), так как его дефицит может стать причиной развития заболеваний органов дыхания.

Несмотря на возросшее понимание роли витамина D, индивидуализированное его применение остается актуальной проблемой в педиатрии в целом и в частности у недоношенных детей, склонных к развитию остеопении. D-дефицитные состояния отмечаются у 90% пациентов, родившихся с массой тела < 1500 г. У трети новорожденных этой группы к 28 суткам жизни сохранялся недостаток витамина D. Способом прео-

доления D-дефицита может стать индивидуальный подбор витамин-D₃-заместительной терапии, энтеральное питание ребенка, использование обогащенного грудного молока или специализированных смесей для недоношенных детей.

Как у доношенных, так и у недоношенных детей актуален вопрос назначения витамина К. Его недостаток может привести к геморрагическому синдрому, повышающему риск летальности. Зарубежными специалистами разработаны рекомендации по профилактике К-дефицита — пероральное или внутримышечное введение 0,5 мг витамина К всем новорожденным.

Проблема витаминдефицитных состояний в России характерна для всех групп населения, в том числе для детей более старшего возраста. В Санкт-Петербурге были проведены исследования, в ходе которых выяснилось, что до 38% населения предлагают детям в возрасте 18 месяцев рафинированные продукты, насыщенные жиры, сладкие газированные напитки, майонез и кетчуп. У половины обследованных отмечался недостаток в рационе молока и молочных продуктов, овощей и фруктов, недостаточное употребление мяса.

Неправильное питание в первые 1000 дней и неправильное формирование пищевых привычек имеют отдаленные последствия. Данная проблема характерна для российских школьников и подростков в целом. У петербургских детей в возрасте 4–17 лет был выявлен недостаток Se, Ca, Cu, Zn, I при одновременном избытке Pb, Al. В результате проведенного в 2006 г. исследования выяснилось, что выраженный дефицит витамина С отмечается у 20% детей, недостаток — у 36%. Дефицитные состояния зафиксированы по витаминам В₁ (тиамин) и В₂ (рибофлавин). У 30% детей отмечается сочетание гиповитаминозов С, В₁ и В₂. Тревожная ситуация складывается и с β-каротином — обеспеченность составляет от 0,5 до 12,3 мкг/дл при норме 20–40 мкг/дл.

Участники Экспертного совета резюмировали, что восполнить дефицит витаминов и микронутриентов необходимо посредством дополнительного приема витаминов и витаминно-минеральных комплексов. Одним из лидеров российского рынка является бренд Мульти-табс, представленный в виде специализированных ВМК для детей и взрослых.

В ходе работы Совета были сделаны следующие основные выводы, касающиеся витаминов и минеральных веществ:

- первые 1000 дней жизни являются фундаментом здоровья человека, временем, когда формируются системы и органы, поэтому в этот период особенно важно сбалансированное питание и поступление в организм всех необходимых веществ;
- характер питания женщины во время беременности и лактации играет определяющую роль для здоровья ребенка, в этот период особенно необходимо сбалансированно питаться и принимать специализированные витаминно-минеральные комплексы с доказанной эффективностью и безопасностью;
- в связи с широкой распространенностью гиповитаминозов у детей для поддержки их здоровья возможен дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов;
- необходимо повысить вовлеченность врачей — акушеров-гинекологов, педиатров и других специалистов — в информирование населения о важности пробиотиков, витаминов и нутриентов как веществ, от которых зависит здоровье и качество жизни.

Участники Экспертного совета:

- Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор;
- Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор, академик РАН;
- Аггетт Питер, почетный профессор в области здоровья и питания детей (Великобритания);
- Оувеханд Артур, менеджер по исследованиям «Активное питание», DuPont Nutrition & Health (Финляндия);
- Сальминен Сеппо, профессор медицинских наук (Финляндия);
- Беляева Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор;
- Булатова Елена Марковна, д.м.н., профессор;
- Захаренко Сергей Михайлович, к.м.н., доцент;
- Ким Антонина Аркадьевна, к.м.н., доцент (Казахстан);
- Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор;
- Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор;
- Мескина Елена Руслановна, д.м.н.;
- Овсянникова Тамара Викторовна, д.м.н., профессор;
- Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор. ■

Диагностика и лечение гастроэнтерологических осложнений химиотерапии у онкогематологических больных в педиатрической практике

Е. К. Донюш, кандидат медицинских наук

О. А. Тиганова, кандидат медицинских наук

М. Н. Абузин

С. В. Бельмер¹, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Мукозит является потенциальным осложнением системного противоопухолевого лечения. Рассмотрены подходы к диагностике, а также лечению и профилактике мукозита у онкологических больных. Тщательный контроль за пациентами и своевременное начало адекватной терапии позволяют быстро и полностью купировать развившиеся осложнения и продолжить противоопухолевое лечение.

Ключевые слова: химиотерапия, желудочно-кишечный тракт, мукозит, миелосупрессия, диагностика, лечение.

Abstract. Mucositis is a potential complication of systemic anti-tumor treatment. Approaches to the diagnostics were considered, as well as treatment and prevention of mucositis in oncologic patients. Thorough supervision over the patients and timely beginning of the relevant therapy allow to relief the developed complications quickly and completely, and continue anti-tumor treatment.

Keywords: chemotherapy, gastrointestinal tract, mucositis, myelosuppression, diagnostics, treatment.

Злокачественные новообразования занимают одно из ведущих мест среди причин смерти людей во всех странах мира. Распространенность злокачественных новообразований среди детей и подростков в России высока, при этом она нарастала на протяжении прошлых лет (увеличившись, в частности, с 10,3 на 100 000 детей в 2002 г. до 12,3 в 2012 г.) и имеет тенденцию к дальнейшему росту [1]. Первое место в структуре онкологической заболеваемости у детей в России занимают лейкозы (35,6%), далее следуют опухоли центральной нервной системы (17,0%), лимфомы (11,0%), опухоли почек (7,1%), мягких тканей (5,5%), костей и суставных хрящей (4,6%) [2].

В современной педиатрической онкологии химиотерапия наряду с хирургическими методами и лучевым воздействием является одним из важнейших компонентов лечения больных. Ее

совершенствование идет по пути как повышения воздействия на опухолевые клетки, так и снижения повреждающего действия цитостатических препаратов на нормальные ткани и физиологические функции организма.

Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне полихимиотерапии являются самым частым осложнением данного метода лечения у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Эти осложнения в большинстве случаев изменяют состояние больных, являются предрасполагающим фактором для развития инфекций за счет нарушения барьерных функций слизистых оболочек, могут служить причиной летальных исходов [3].

Термин «химиотерапия» означает использование цитотоксических агентов, т. е. лекарств, токсичных для клеток. Химиотерапевтические средства назначаются или по одному (режим монохимиотерапии), или в комбинациях (полихимиотерапия). Эти медикаменты могут использоваться или как единственный метод лечения злокачественных опухолей, или в сочетании

с другими методами противоопухолевой терапии (хирургическим или лучевой терапией). Назначение химиотерапии требует от врача и всего медперсонала знаний механизмов действия цитостатиков, правил их хранения и применения, а также знаний о непосредственных, отсроченных и отдаленных последствиях их использования [4].

В профессиональной среде онкогематологов для обозначения изменений ЖКТ на фоне химиотерапии часто используется термин «мукозит ЖКТ» [5].

Термин «мукозит» обозначает воспалительную реакцию со стороны слизистой оболочки на протяжении всего ЖКТ, возникающую при проведении химиотерапии и/или лучевого лечения, в результате которой происходит нарушение процесса непрерывного деления эпителиальных клеток, выстилающих ЖКТ, что делает ткань слизистой оболочки открытой для изъязвления и инфицирования. Образовавшиеся обширные язвенные дефекты являются причиной выраженного болевого синдрома, нередко требующего введения наркотических анальгетиков, приводят

¹ Контактная информация:
belmersv@mail.ru

к синдрому мальабсорбции, нутритивной недостаточности, диктуют необходимость перехода на парентеральное питание больного [6].

Миелосупрессия может быть как следствием самого опухолевого процесса (лейкемии, метастазов в костный мозг), так и результатом цитостатического лечения. При использовании современных программ интенсивной химиотерапии это осложнение встречается практически у каждого второго леченого ребенка. Практически все цитостатики (за исключением аспарагиназы, винкаалкалоидов и блеомицина) являются миелотоксичными. Самым опасным проявлением миелосупрессии является нейтропения [4].

Нейтропения у больных, получающих химиотерапию, является одним из основных факторов, способствующих развитию инфекции. Нейтропения диагностируется при абсолютном количестве нейтрофилов в периферической крови менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, а тяжелая нейтропения — менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Кроме того, больные в состоянии нейтропении с явлениями мукозита становятся чрезвычайно уязвимыми для инфекции, которая может оказаться фатальной. Все это требует продления госпитализации и существенно ухудшает качество жизни пациента [3].

Распознавание инфекций у больных с нейтропенией затруднено из-за извращения классической клинической картины в силу отсутствия у этих больных «нормального» воспалительного ответа [4].

Развитие побочных эффектов полихимиотерапии значительно ухудшает качество жизни больного и нередко представляет угрозу для жизни, что требует тщательного контроля состояния пациента на всем протяжении лечения, профилактики возможных осложнений, а при необходимости — осуществления деэскалации доз препаратов и проведения своевременной коррекции развившихся побочных эффектов.

Наиболее чувствительны к повреждающему действию химиопрепаратов быстро делящиеся ткани организма, к числу которых относится эпителий ЖКТ. Частота случаев гастроинтестинальной токсичности у больных, получающих полихимиотерапию, составляет 90%. Повреждение слизистой оболочки может развиваться в любом отделе пищеварительного тракта (стоматит, эзофагит, гастроэнтерит, энтероколит, панкреатит, гепатит и реакция «трансплантат против хозяина (РТПХ)»). Наиболее часто отмечаются при прове-

дении лучевой терапии опухолей головы и шеи, режима высокодозной химиотерапии (85–100%), реже при введении стандартных доз цитостатиков (5–40%). Наиболее часто мукозиты развиваются при применении препаратов фторпиримидинового ряда (5-фторурацил, капецитабин), метотрексата, эпозозиды, мелфалана, липосомального доксорубина, бусульфана и др. [7].

В пределах 7–10 дня после химиотерапии или химиорадиотерапии у пациентов почти всегда развивается орозофагеальный мукозит или токсическое поражение ЖКТ [1, 8, 9].

Хотя гастроинтестинальная токсичность имеет индивидуальные особенности и в тяжести, и в продолжительности, это состояние достоверно приводит к нарушению приема пищи и мальабсорбции на срок до 2–3 недель после трансплантации костного мозга (ТКМ) [1, 9–11]. М.А. Кучер с соавт., опираясь на данные многих исследований, отмечают, что интестинальная токсичность возникает примерно у 99% больных, а мукозит 3–4 стадии — у 70% пациентов после трансплантации гемопоэтических клеток (ТГСК) [8, 12, 13].

Факт наличия мукозита способствует повышению риска возникновения инфекционных осложнений, увеличению продолжительности лихорадки, длительности использования парентерального питания, наркотических анальгетиков, увеличению смертности в первые 100 дней после ТКМ и ТГСК и затрат на лечение [13–16].

Единой общепринятой классификации мукозитов, развивающихся на фоне полихимиотерапии, нет [17].

М. Davila и R.S. Bresalier отмечают, что воспаление слизистой оболочки ЖКТ у пациентов с онкологическими заболеваниями может быть вызвано цитотоксическими эффектами химиотерапии и/или излучения или путем инфекции (вирусной, грибковой или бактериальной инфекции). Риск развития нередко повышается у ослабленных онкологических пациентов [18]. Другие причины мукозита, которые встречается у пациентов с раком, включают ГЭРБ, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), воспаление, индуцированное препаратами и РТПХ после ТГСК.

Учитывая имеющиеся данные, можно выделить следующую классификацию мукозитов у пациентов, получающих полихимиотерапию.

По этиологическим факторам выделяют:

- цитотоксические мукозиты, связанные непосредственно с цитотокси-

ческим действием химиопрепаратов и/или лучевой терапии;

- инфекционные мукозиты, которые подразделяют на:
 - вирусные (наиболее часто встречаются; вызваны вирусом простого герпеса, вирусом ветряной оспы, цитомегаловирусом, реже — вирусом Эпштейна-Барр, энтеровирусами, вирусом герпеса 6-го типа, ротавирусом, аденовирусом);
 - бактериальные (чаще грамотрицательные бактерии, например, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., реже грамположительные бактерии, например *Clostridium difficile*);
 - грибковые (вызванные грибами рода *Candida*, *Mucor* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus* spp.);
- РТПХ после ТГСК;
- лекарственный мукозит, вызванный другими препаратами (нестероидные противовоспалительные средства, антибиотики и др.);
- мукозит, вызванный сопутствующими заболеваниями (ГЭРБ, ВЗК, болезни кожи и др.).

Развитие мукозитов ранее связывалось с непосредственным цитотоксическим действием химиопрепаратов или лучевой терапии не только на опухолевые клетки, но и на быстро делящиеся нормальные клетки (в частности, эпителиальные клетки). Патогенез развития мукозита представлялся следующим образом: химиопрепарат и/или лучевое воздействие, вызывая прекращение процессов регенерации эпителия, приводит к образованию язвенного дефекта, колонизации бактериальной флорой и инфекционному воспалительному процессу. Именно вторичная инфекция считалась определяющим фактором в развитии мукозита, определяя его длительность и исходы. В настоящее время установлено, что инфекция является лишь дополнительным фактором в развитии осложнений полихимиотерапии.

Изучение патогенеза мукозита показало, что еще до развития каких-либо клинических проявлений первые морфологические изменения выявляются в подслизистом слое. Повреждение эндотелиальных клеток, апоптоз фибробластов развиваются гораздо раньше гибели эпителиоцитов [19]. Гибель подслизистых эндотелиоцитов, продуцирующих фактор роста кератиноцитов (ФРК), ключевого триггера роста и дифференцировки эпителиоцитов, приводит к истончению эпителиального слоя и образованию язв. Одновременно повышается продукция провоспалительных цитокинов

(ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β), способствуя воспалительному процессу [20].

S. Sonis выделяет несколько фаз в развитии мукозита [21].

I. Иницирование: в результате прямого воздействия цитостатиков или лучевой терапии на эпителиоциты и клетки подслизистого слоя происходит высвобождение свободных кислородных радикалов (ROS), которые непосредственно повреждают клетки, ткани и кровеносные сосуды.

II. Первичное повреждение: ROS, воздействуя на клетки, вызывают повреждение нитей ДНК, приводящее к гибели клеток. Активация ядерного фактора транскрипции (NF- κ B) в ответ на повреждение приводит к запуску целого каскада реакций, сопровождающихся выбросом провоспалительных цитокинов, а именно ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β . Одновременно активируются и другие гены, приводя к синтезу молекул адгезии, ЦОГ-2 и последующему ангиогенезу. В этой фазе снижается скорость обновления эпителия, что ведет к атрофии слизистой оболочки и подслизистого слоя.

III. Выработка и передача сигналов: активация фактора транскрипции — не единственный путь, ведущий клетки к апоптозу, параллельно или последовательно с ним ROS активирует керамидный путь за счет ферментов сфингомиеллиназы и керамидсинтетазы, непосредственно вызывающих апоптоз. Кроме того, распад фибронектина активирует макрофаги и последующую выработку матричной металлопротеиназы (ММР), которая еще более активирует ФНО- α и ведет к повреждению тканей. Эта фаза приводит к существенным биологическим изменениям в слизистой оболочке и подслизистом слое, хотя визуально ткань может выглядеть неповрежденной.

IV. Изъязвление: фаза, наиболее богатая клиническими проявлениями. Повреждение эпителиальных стволовых клеток приводит к эрозивным изменениям слизистой оболочки. Язва служит центром для бактериальной колонизации, особенно в окружающей среде, столь богатой микроорганизмами. Развивается вторичная инфекция. Продукты распада бактерий проникают через подслизистую оболочку и, стимулируя макрофаги, приводят к новому выбросу провоспалительных цитокинов. Как правило, эта фаза совпадает с глубокой нейтропенией, при этом целые

бактерии могут вторгаться в подслизистую оболочку, вызывая развитие бактериемии или сепсиса [22].

V. Заживление: данная фаза характеризуется восстановлением скорости эпителиального обновления (пролиферации и дифференцировки клеток), нормализацией состава микрофлоры окружающих тканей. Как правило, фаза заживления совпадает с периодом восстановления показателей периферической крови и завершается к 15–16 дню от начала химиотерапии [23].

Клиническая картина

Клинические проявления мукозита в разных отделах ЖКТ различны, что обусловлено специфической структурой и функцией слизистых оболочек [7, 24–27].

Чаще мукозитом страдают дети, что связывают с высокими темпами метаболизма в тканях, высокой скоростью митозов клеток эпителия, особенностями онкологической патологии и схемами (протоколами) химиотерапии [28, 29]. Гендерных различий в связи с мукозитом в детской практике не отмечают [26, 30, 31].

Цитостатики нарушают дифференцировку эпителия слизистой оболочки, приводя к усиленной микробной колонизации ее изъязвленных грамположительными, грамотрицательными и анаэробными бактериями, грибами рода *Candida*. Эти процессы могут прогрессировать вплоть до развития бактериемии (фунгемии) и сепсиса у пациентов с миелосупрессией [22, 32–36].

Риск возникновения мукозита обусловлен двумя группами факторов: связанными с лечением онкологического заболевания и ассоциированными с пациентом. К факторам, связанным с лечением, относят выраженное токсическое действие отдельных препаратов на слизистую кишечника, дозировку, режим введения, а также сочетания препаратов и методов лечения. Среди цитостатических препаратов, применяемых в детской онкологии, наиболее выраженное токсическое действие на слизистую ЖКТ оказывают: антиметаболиты (метотрексат, меркаптопурин, фторурацил), антрациклины (доксорубин, фторурацил), алкилирующие агенты (бусульфид, циклофосфамид, тиотепид), винка-алкалоиды (винкристин), комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин), противоопухолевые антибиотики (блеомицин), ингибиторы топоизомераз ДНК (этопозид, топотекан) [37–41].

Пациенты, у которых мукозит возник на фоне первого курса химиотерапии, имеют повышенный риск развития данного осложнения при последующих курсах, что объясняют эффектом кумуляции препаратов [22, 42, 43]. Риск возникновения мукозита возрастает также при комбинировании химиотерапии и лучевой терапии [26, 41, 44, 45].

Большое значение имеют факторы риска, ассоциированные с пациентом. К ним относят возраст (моложе 30 лет); пол (чаще у женщин); тип опухоли (чаще при гемобластозах и лимфопролиферативных заболеваниях); плохая санация ротовой полости до начала лечения; наличие в анамнезе сахарного диабета; нарушения функции почек и печени [46].

Наиболее частые симптомы орального мукозита проявляются эритемой, отеком, воспалением, атрофией и изъязвлением, что сочетается с выраженной болезненностью, кровоточивостью, дисгевзией и нарушением питания [24, 47–51].

В клинической симптоматике эзофагитов наблюдаются одинофагия, дисфагия, особенно — боль и затруднение глотания при употреблении жидкой пищи, могут появиться жалобы на одышку и боли в груди, при присоединении инфекционного процесса будет наблюдаться лихорадка. Реже эзофагит может протекать бессимптомно. Чаще всего ограничивается поражением поверхностных слоев слизистой оболочки пищевода и только в исключительных случаях вызывает глубокое воспаление стенки пищевода, которое может привести к образованию стеноза или фистулы.

Наиболее частым специфическим симптомом мукозита желудка и двенадцатиперстной кишки является боль в животе. Боли при типичном течении эрозивно-язвенных поражений локализируются в основном в эпигастриальной и периумбиликальной областях. По характеру боли могут быть различными от ноющих до режущих и приступообразных. Характер болевого синдрома зависит от возраста, индивидуальных особенностей больного, состояния его нервной и эндокринной систем, анатомических особенностей эрозивно-язвенного дефекта, степени выраженности функциональных нарушений ЖКТ. Диспепсические симптомы проявляются в виде тошноты, рвоты, чувства тяжести в подложечной области, жжения в эпигастрии и изжоги. С увеличением продолжительности заболевания частота симптомов диспепсии нарастает.

Клинические проявления мукозита кишечника могут варьировать от умерен-

Таблица 1

Оценка степени тяжести мукозита	
Степень тяжести	Клинические проявления
I	Гиперемия слизистой оболочки
II	Единичные эрозии на слизистой оболочке
III	Множественные сливающиеся эрозии, легко кровоточащие при минимальной травме
IV	Некроз тканей; жизнеугрожающие спонтанные кровотечения

Таблица 2

Оценки степени тяжести диареи	
Степень тяжести	Клинические проявления
I	Учащение стула до 4 эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром; незначительное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром
II	Учащение стула до 4–6 эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром или стул в ночное время; умеренное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром; не влияет на повседневную жизнедеятельность
III	Учащение стула до 7 и более эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром; недержание; выраженное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром; требует госпитализации; влияет на повседневную жизнедеятельность
IV	Учащение стула до 10 и более эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром, появление видимой крови в кале; выраженное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром; развитие жизнеугрожающих состояний (гемодинамический коллапс и др.)

ной диареи до угрожающего жизни энтероколита. У детей отмечаются выраженная диарея с потерей жидкости и белка, потеря аппетита и болевой синдром. Кроме того, данные симптомы могут сопровождаться повышением воспалительных маркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин). Учащение дефекаций, изменение консистенции (жидкий, примесь слизи, крови) и увеличение объема стула, иногда появление болезненных тенезмов, вздутие и болезненность при пальпации живота; нередко эти симптомы могут быстро разрешаться, однако в тяжелых случаях приводят к дегидратации и потере массы тела, электролитным нарушениям, угрожающим жизни больного. При постановке диагноза необходимо помнить о дифференциальной диагностике и наиболее частых причинах диарейного синдрома у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, таких как индуцированный полихимиотерапией мукозит, длительный прием иммуносупрессивных препаратов, нейтропенический энтероколит, вирусное поражение кишечника (ротавирус, аденовирус, цитомегаловирус и др.), *Cl. difficile*-ассоциированное поражение, бактериальное поражение (*Salmonellas* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp.) [52–55].

Диагностика

Для объективизации степени тяжести гастроинтестинального воспаления слизистой оболочки, вызванного химиотерапией у детей, были бы очень полезны специфические биомаркеры. Однако до настоящего времени такого идеального биомаркера гастроинтестинального воспаления слизистой оболочки нет. Как возможный биомаркер, дыхательная проба с ^{13}C -сахарозой показана для неинвазивной оценки состояния тонкой кишки у детей [56–58]. Главные недостатки этого метода — специализированное оборудование, необходимое для анализа. Кроме того, образцы выдыхаемого воздуха требуется брать каждые 15 минут в течение 2 часов, что позволяет приравнивать его к инвазивным методам у тяжелобольных детей и создает трудности при проведении у детей раннего возраста [56–59]. Другой дополнительный биомаркер — аминокислота цитруллин. Цитруллин синтезируется исключительно энтероцитами тонкой кишки, поэтому является надежным маркером массы энтероцита [60]. В доклинических исследованиях гастроинтестинального воспаления слизистой оболочки, вызванного метотрексатом у крысы, уровень цитрулина в крови был связан с длиной ворсинки [61–64].

Кроме того, в доклиническом исследовании снижение цитрулина было взаимосвязано с атрофией слизистой оболочки, независимо от рациона крыс [65]. Также в нескольких клинических исследованиях у взрослых больных сниженные аминокислоты цитруллин в крови коррелировало с тяжестью гастроинтестинального воспаления слизистой оболочки кишечника и низкая концентрация цитрулина была достоверно связана с бактериемией [57–59, 66, 67]. Цитруллин, как показали исследования, является маркером гастроинтестинального воспаления слизистой оболочки, вызванного химиотерапией, у детей с онкологическими заболеваниями. Цитруллин сравнивали по шкале оценки NCI-CTCAE с выраженностью гастроинтестинального воспаления слизистой оболочки тонкой кишки, уровнем ИЛ-8 в крови и стуле, фекальным кальпротектином и тестом с ^{13}C -сахарозой у детей с воспалением слизистой оболочки, больных раком. Из всех этих параметров уровень цитрулина в крови сильнее всех коррелировал с критериями NCI-CTCAE, что позволяет обнаружить даже субклиническое воспаление слизистой оболочки ЖКТ [68]. Таким образом, цитруллин крови является возможным диагностическим инструментом воспаления слизистой оболочки тонкой кишки.

Для оценки степени тяжести мукозита используется шкала критериев тяжести мукозита (токсичности) NCI-CTC (табл. 1) [46, 69].

Причины мукозита с диарейным синдромом можно определить на основании анамнеза, внимательного клинического осмотра и анализа особенностей полученной больным терапии, тем не менее, в ряде случаев необходимы дополнительные тесты. Должно быть проведено исследование для определения кластридиальных токсинов А и В в кале. У детей в состоянии нейтропении ректальное обследование делать не следует из-за возможной травматизации слизистой. Можно решиться на эту процедуру в исключительных случаях для выявления источника кровотечения, если таковое имеет место. Методом неинвазивной диагностики является ультразвуковое исследование органов брюшной полости, варианты лучевой диагностики. Инвазивный метод — эндоскопия с возможным взятием образца для гистологического исследования. Могут быть проведены другие исследования, если их результаты повлияют на принятие решений по поводу лечения, в частно-

сти микробиологическое исследование стула.

Для оценки степени тяжести используется шкала критериев токсичности NCI CTC (версия 3.0) [69] (табл. 2).

Профилактика и лечение

В качестве мер профилактики развития мукозита рекомендуются [70]:

- полноценная санация ротовой полости до начала противоопухолевого лечения;
- криотерапия (рассасывание кусочков льда за 15 минут до начала и в течение 30 минут во время введения противоопухолевых препаратов);
- систематический осмотр слизистой оболочки ротовой полости;
- энергичное полоскание ротовой полости не менее 5–6 раз в день (после приема пищи, перед сном) с использованием 0,9% физиологического раствора хлорида натрия или слабого солевого раствора (1/4–1/2 чайной ложки соли на 200 мл воды);
- использование мягкой зубной щетки, не раздражающей зубной пасты, исключение частого применения зубной нити и др.

При возникновении мукозита назначается терапия, направленная на купирование и ослабление субъективных симптомов, уменьшение воспаления, репарацию повреждений, профилактику инфекционных осложнений:

- диета с включением в рацион мягкой, теплой, не раздражающей, термически обработанной пищи;
- очищающие средства: 3% раствор перекиси водорода, раствор натрия бикарбоната, орошение 0,05% раствором хлоргексидина, другие аналогичные средства;
- антиоксиданты (витамин Е), аппликации 10% метилурациловой мастью;
- местные анальгетики: 1–2% раствор лидокаина, раствор анестезина, новокаин и др.;
- при мукозитах 3–4 степени: наркотические анальгетики, инфузионная терапия, парентеральное питание, антибиотики и противомикробная терапия.

К местным средствам можно также отнести обработку полости рта маслом шиповника, облепихи, раствором прополиса, витамином В₁₂ [71]. Другие методы лечения [71–75] представлены в табл. 3.

При мукозитах с диарейным синдромом важно поддержание водного баланса. Могут использоваться растворы для оральной регидратации. При выраженной диарее или при рвоте показана вну-

Таблица 3
Методы лечения, эффективные против воспаления слизистой оболочки у больных или экспериментальных животных [73, 76–78]

Лекарственное средство	Эффективность лечения	
	Оральное воспаление слизистой оболочки	Кишечное воспаление слизистой оболочки
Фактор роста кератиноцита	Да	Да
Фактор роста фибробласта 2	Не изучено	Да
Подобный глюкагону пептид 2	Не изучено	Да
Интерлейкин-11	Да	Да
Интерлейкин-15	Не изучено	Да
Трансформирующий фактор роста β3	Да	Да
Соматотропин	Не изучено	Да
Инсулиноподобный фактор роста 1	Не изучено	Да
Гранулоцитарный макрофагальный/гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	Да	Не изучено
Лектины	Не изучено	Да
Липополисахариды	Не изучено	Да
Антибиотики	Да	Да
Нейтрализаторы свободного радикала	Да	Не изучено
Противовоспалительные средства	Да	Не изучено
Сукральфат	Да	Не изучено
Лечение холодом	Да	Не изучено
Лазерная терапия	Да	Не изучено

тривенная регидратация с коррекцией электролитных и других обменных нарушений (например, восполнение потери альбумина) [79]. Возможно применение препаратов сорбентов. Лечебные протоколы, включающие препараты с высоким риском развития диареи, должны предусматривать комплекс мер, направленных на профилактику развития этого осложнения (адекватная инфузионная терапия, поддержание электролитного баланса, парентеральное питание, в отдельных случаях — назначение лоперамида).

Для профилактики и лечения диареи важное значение имеет соблюдение диеты. Основы диетического питания это высококалорийная, механически и химически щадящая пища с достаточным количеством белка и витаминов. Рекомендовано исключить продукты, способствующие процессу брожения в кишечнике (виноград, сливы; кисломолочные продукты), и увеличить потребление продуктов, богатых крахмалом (рис, бананы, сухари). Необходима коррекция питьевого режима — обильное питье (не менее 3–4 л в сутки), которое позволяет во многих случаях избежать парентерального введения растворов и электролитов. С этой целью используются безалкогольные мягкие напитки (кисель, чай), минеральная вода (Ессентуки, Нарзан и др.) или растворы для оральной реги-

дратации до 1000–1500 мл в сутки. Симптоматическая терапия диареи у онкологических больных осуществляется с учетом ее конкретного патогенеза и в общем виде заключается в назначении диеты, препаратов, уменьшающих перистальтику кишечника, противовоспалительных, вяжущих средств, биологически активных веществ, нормализующих кишечную флору, антибиотиков. Кроме того, при наличии болевого синдрома назначаются анальгетики, спазмолитики. Дополнительными средствами лечения диареи могут быть биопрепараты. Продолжающаяся более 48 ч диарея может потребовать введения синтетического аналога соматостатина, при присоединении лихорадки — назначение антибиотиков и проведение инфузионной терапии для компенсации электролитных нарушений, предотвращения гиповолемии и шока [80].

Заключение

Мукозит является потенциальным осложнением системного противоопухолевого лечения. Наиболее опасным является поражение нескольких отделов ЖКТ, приводящее к расстройству водно-электролитного баланса, нарушению абсорбции в желудочно-кишечном тракте и ограничению потребления пищи в связи с болевым синдромом в верхних и нижних

отделах ЖКТ. Следствием таких нарушений является нутритивная недостаточность, повышение риска развития инфекционных осложнений, длительности использования парентерального питания, использование наркотических анальгетиков и затрат на лечение. Назначение химиотерапии требует от врача и всего медперсонала знаний по механизму действия цитостатиков, правил их хранения и применения, а также знаний о непосредственных, отсроченных и отдаленных последствиях их использования. Таким образом, тщательный контроль над пациентами, выявление причинных механизмов токсичности и своевременное начало адекватной терапии позволяют быстро и полностью купировать развившиеся осложнения и продолжить противоопухолевое лечение. ■

Литература

1. *Luger S. M., Stadmauer E. A.* Noninfectious complications of bone marrow transplantation. In: Mandell B. F., ed. Acute rheumatic and immunological diseases. Management of the critically ill patient. New York: Marcel Dekker, 1994; 239–256.
2. *Мень Т.Х., Валентей Л.В., Поляков В.Г.* Эпидемиология злокачественных новообразований у детей. Детская онкология: Национальное руководство / Под ред. М.Д. Алиева, В.Г. Полякова, Г.Л. Менткевича, С.А. Маяковой. М.: РОНЦ, 2012. С. 30–47.
3. *Менткевич Г.Л., Маякова С.А.* Лейкозы у детей. М.: Практическая медицина, 2009. 384 с.
4. *Белогурова М.Б.* Детская онкология. СПб: СпецЛит, 2002. С. 137–138.
5. *Саржевский В.О., Смирнова Е.Г., Мельниченко В.Я.* Изменения желудочно-кишечного тракта при высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации костного мозга у пациентов с онкогематологическими заболеваниями // Клиническая онкогематология. 2014; 7 (3): 43–353.
6. *Peterson D. E.* New strategies for management of oral mucositis in cancer patients // J Support Oncol. 2006; 4 (2 Suppl 1): 9–13.
7. *Keefe D. M.* Intestinal mucositis: mechanisms and management // Current Opinion in Oncology. 2007; 19: 323–327.
8. *McDonald G. B., Sale G. E.* The human gastrointestinal tract after allogeneic marrow transplantation. In: Sale G. E., Shulman H. M., eds. The pathology of bone marrow transplantation. New York: Masson, 1984; 77–103.
9. *Wolford J. L., McDonald G. B.* A problem-oriented approach to intestinal and liver disease after marrow transplantation // J Clin Gastroenterol. 1988; 10: 419–433.
10. *Keenan A. M.* Nutritional support of the bone marrow transplant patient // Nurs Clin North Am. 1989; 24: 383–393.
11. *Boer C. C., Correa M. E. P., Miranda E. C. M., Souza C. A.* Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT // Bone Marrow Transplantation. 2010; 45: 705–711.
12. *Muscaritoli M., Grieco G., Capria S., Iori A. P., Rossi Fanelli F.* Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation // Am J Clin Nutr. 2002, Feb; 75 (2): 183–190.
13. *Кучер М.А., Голощапов О.В., Ганануев Б.А., Афанасьев Б.В.* Нутритивная и метаболическая терапия у пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2009; XVI (02): 10–17.
14. *Скворцова Ю.В., Скоробогатова Е.В., Масчан А.А.* Поражение гастроинтестинального тракта после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови у детей // Вопросы детской диетологии. 2009; 7 (2): 36–40.
15. *Fegan C., Poynton C. H., Whittaker J. A.* The gut mucosal barrier in bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplant. 1990; 5: 373–377.
16. *Gluckma E., Rocha V., Boyer-Chamard A., Locatelli F., Arcese W., Pasquini R.* Outcome of cord blood transplantation (from related and unrelated donors. Eucord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation group // Engl J Med. 1997; 337 (6): 373–381.
17. *ТамулевицYTE Д.И., Вуменас А.М.* Болезни пищевода и кардии. М.: Медицина, 1986. 224: 112.
18. *Benson C. A.* Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America // MMWR Recomm Rep. 53: 1–112.
19. *Paris F., Fuks Z., Kang A.* Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice // Science. 2001; 293: 293–297.
20. *Wearing H. J., Sherratt J. A.* Keratinocyte growth factor signaling: a mathematical model of dermalepidermal interaction in epidermal wound healing // Math. Biosci. 2000; 165: 41–62.
21. *Sonis S. T., Elting L. S., Keefe D., Peterson D. E.* Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients // Cancer Supplement. 2004; 100 (9): 1995–2025.
22. *Barasch A., Peterson D. E.* Risk factors for ulcerative mucositis in cancer patients: Unanswered questions // Oral Oncol. 2003; 39 (2): 91–100.
23. *Rubenstein E. B., Peterson D. E., Schubert M., Keefe D.* Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis // Cancer. 2004; 100 (9 Suppl): 2026–2046.
24. *Бобров А.П., Ткаченко Т.Б.* Изменения слизистой оболочки рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии // Стоматология. 2006. № 6. С. 10–11.
25. *Otmani N., Alami R., Hessissen L., Mokhtari A.* Determinants of severe oral mucositis in paediatric cancer patients: a prospective study // Int. J. Paediatr. Dent. 2010; 21 (3): 210–216.
26. *Ps S. K., Balan A., Sankar A., Bose T.* Radiatio (induced oral mucositis // Indian J. Palliat. Care. 2009; 15 (2): 95–102.
27. *Shubert M. M., Peterson D. E.* Oral complications of hematopoietic cell transplantation. In: F. R. Appelbaum, S. J. Forman, R. S. Negri. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation. 4 th ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2009: 589-16-07.
28. *Борис С.П., Попруженко Т.В., Марейко Ю.Е., Гущина Л.М.* Оральный мукозит у детей при лечении острого лимфобластного лейкоза методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Мед. журн. 2013; (3): 52–55.
29. *Broadfield L., Hamilton J.* Best Practice Guidelines for the Management of Oral Complications from Cancer Therapy // Supportive Care Cancer Site Team, Cancer Care Nova Scotia. 2006: 4–5.
30. *Дурнов Л.А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И.* Детская онкология. М.: Литера, 1997. 382 с.
31. *Otmani N., Alami R., Soulaymani A., El Mokhtari A.* Sex, age and ABO blood groups in chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis // Minerva Stomatol. 2008; 57 (10): 505–509.
32. *Chen C. F., Wang R. H., Cheng S. N., Chang Y. C.* Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer // J. Pediatr. Oncol. Nurs. 2004; 21 (1): 33–39.
33. *Crawford J., Dale D. C., Lyman G. H.* Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management // Cancer. 2004; 100 (2): 228–237.
34. *Lockhart P. B., Sonis S. T.* Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1979; 48 (1): 21–28.
35. *Stiff P.* Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management // Bone Marrow Transplant. 2001. Suppl. 27. S3-S11.
36. *Zalberg J., Kerr D., Seymour L., Palmer M.* Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. Tomudex International Study Group // Eur. J. Cancer. 1998; 34 (12): 1871–1875.
37. *Иванова О.В.* Прогнозирование, профилактика и лечение осложнений в полости рта у больных, получающих цитостатики и лучевую терапию: Автореф. дис. ... к.м.н. Астрахань, 2001. 22 с.
38. *Попруженко Т.В., Углова Т.А., Борис С.П.* Современное состояние химиотерапевтического орального мукозита // Совр. стоматология. 2011. (2): 14–20.
39. *Antonadou D., Pepelassi M., Synodinou M.,*

- Puglisi M.* Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52 (3): 739–747.
40. *Fadda G., Campus G., Lugliè P.* Risk factors for oral mucositis in paediatric oncology patients receiving alkylant chemotherapy // *BMC Oral Health.* 2006; 6: 13.
41. *Jemal A., Tiwari R.C., Murray T., Ghaffour A.* Cancer statistics, 2004 // *CA Cancer J. Clin.* 2004; 54 (1): 8–29.
42. *Pilotte A.P., Hohos M.B., Polson K.M., Huftalen T.M.* Managing stomatitis in patients treated with mammalian target of rapamycin inhibitors // *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2011; 15 (5): E83–89.
43. *Jansma J., Vissink A., Bouma J., Vermey A.* A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck radiotherapy used in Dutch radiotherapy institutes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1992; 24 (2): 359–367.
44. *Lalla R.V., Brennan M.T., Shubert M.M.* Oral complications of cancer therapy. In: J.A. Yagiela, F.J. Dowd, B.S. Johnson, eds. *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry.* 6th ed. St. Louis, Mo: Mosby Elsevier, 2011: 782–798.
45. *Mathur V.P., Dhillon J.K., Kalra G.* Oral health in children with leukemia // *Indian J. Palliat. Care.* 2012; 18 (1): 12–18.
46. *Keefe D.M.* Mucositis guidelines: what have they achieved, and where to from here? // *Support Care Cancer.* 2006; 14 (6): 489–491.
47. *Канаев С. В., Гершанович М. Л.* Роль препарата Тантум Верде в профилактике и лечении поражений слизистой оболочки полости рта при цитостатической терапии и облучении у онкологических больных // *Вопр. онкологии.* 2004; 50 (5): 618–622.
48. *Телмаева Г. М.* Профилактика и лечение желудочно-кишечных осложнений лекарственной терапии (тошнота и рвота, мукозиты, диарея) // *Практ. онкология.* 2009; 10 (3): 158–167.
49. *Emidio T.C., Maeda Y.C., Caldo-Teixeira A.S., Puppin-Rontani R.M.* Oral manifestations of leukemia and antineoplastic treatment — a literature review (part II) // *Braz. J. Health.* 2010; (1): 136–149.
50. *Epstein J.B., Thariat J., Bensadoun R.J., Barasch A.* Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship // *CA Cancer J. Clin.* 2012; 62 (6): 400–422.
51. *Karthaas M., Rosenhal C., Ganser A.* Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis — are there new strategies? // *Bone Marrow Transplant.* 1999; 24 (10): 1095–1108.
52. *Bobak D.A.* The molecular pathogenesis of *Clostridium difficile* associated disease // *Curr Infect Dis Rep.* 2008; 10: 111–115.
53. *Bobak D.A.* Use of nitazoxanide for gastrointestinal tract infections: treatment of protozoan parasitic infection and beyond // *Curr Infect Dis Rep.* 2006; 8: 91–95.
54. *Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., Kelly C.P., Loo V.G., McDonald L.C.* Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. 2010 update by Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases of America (IDSA) // *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31 (5): 431–55.
55. *Drekonja D.M., Butler M., MacDonald R., Bliss D., Filice G.A., Rector T.S.* Comparative effectiveness of *Clostridium difficile* treatments: a systematic review // *Ann Intern Med.* 2011; 20; 155 (12): 839–847.
56. *Tooley K.L., Saxon B.R., Webster J., Zacharakis B., McNeil Y., Davidson G.P.* A novel non-invasive biomarker for assessment of small intestinal mucositis in children with cancer undergoing chemotherapy // *Cancer Biol Ther.* 2006; 5: 1275–1281.
57. *Tooley K.L., Howarth G.S., Butler R.N.* Mucositis and non-invasive markers of small intestinal function // *Cancer Biol Ther.* 2009; 8: 753–758.
58. *Wardill H.R., Bowen J.M., Gibson R.J.* Biomarkers of small intestinal mucosal damage induced by chemotherapy: an emerging role for the ¹³C sucrose breath test // *J Support Oncol.* 2013; 11: 61–67.
59. *Gibson R.J., Bowen J.M.* Biomarkers of regimen-related mucosal injury // *Cancer Treat Rev.* 2011; 37: 487–493.
60. *Crenn P., Vahedi K., Lavergne-Slove A., Cynober L., Matuchansky C., Messing B.* Plasma citrulline: a marker of enterocyte mass in villous atrophy-associated small bowel disease // *Gastroenterology.* 2003; 124: 1210–1219.
61. *Fijlstra M., Rings E.H., Verkade H.J., van Dijk T.H., Kamps W.A., Tissing W.J.* Lactose maldigestion during methotrexate-induced gastrointestinal mucositis in a rat model // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 300: G283–291.
62. *Fijlstra M., Schierbeek H., Voortman G., Dorst K.Y., van Goudoever J.B., Rings E.H.* Continuous enteral administration can enable normal amino acid absorption in rats with methotrexate-induced gastrointestinal mucositis // *J Nutr.* 2012; 142: 1983–1990.
63. *Fijlstra M., Rings E.H., van Dijk T.H., Plosch T., Verkade H.J., Tissing W.J.* Continuous enteral administration can overcome the limited capacity to absorb glucose in rats with methotrexate-induced gastrointestinal mucositis // *Support Care Cancer.* 2013; 21: 863–871.
64. *Fijlstra M., Tissing W.J., Stellaard F., Verkade H.J., Rings E.H.* Reduced absorption of long-chain fatty acids during methotrexate-induced gastrointestinal mucositis in the rat // *Clin Nutr.* 2013; 32: 452–459.
65. *Boukhettala N., Leblond J., Claeysens S., Faure M., Le Pessot F., Bole-Feysot C.* Methotrexate induces intestinal mucositis and alters gut protein metabolism independently of reduced food intake // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296: E 182–190.
66. *Herbers A.H., Blijlevens N.M., Donnelly J.P., de Witte T.J.* Bacteraemia coincides with low citrulline concentrations after high-dose melphalan in autologous HSCT recipients // *Bone Marrow Transpl.* 2008; 42: 345–349.
67. *Lutgens L.C., Deutz N., Granzier-Peeters M., Beets-Tan R., De Ruyscher D., Gueulette J.* Plasma citrulline concentration: a surrogate end point for radiation-induced mucosal atrophy of the small bowel. A feasibility study in 23 patients // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 60: 275–285.
68. *Van Vliet M.J., Tissing W.J., Rings E.H., Koetke H.A., Stellaard F., Kamps W.A.* Citrulline as a marker for chemotherapy induced mucosal barrier injury in pediatric patients // *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53: 1188–1194.
69. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-3) Version 3.0* 12.12.2003.
70. *Pico J.L., Garavito A.A., Naccache P.* Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting // *Oncologist.* 1998; 3: 446–451.
71. *Кондратьев В. Б.* Осложнения химиотерапии рака ободочной кишки методы их лечения // *Практическая онкология.* 2000; 1 (1): 31–36.
72. *Clarkson J., Worthington H., Edem O.* Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment // *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 3: CD000978.
73. *Filicko J., Lazarus H.M., Flomenberg N.* Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment // *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 1–10.
74. *Köstler W.J., Hejna M., Wenzel C., Zielinski C.C.* Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment // *CA Cancer J Clin.* 2001, Sep.; 51 (5): 290–315.
75. *Plevova P.* Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced oral mucositis: a review // *Oral Oncol.* 1999; 35: 453–470.
76. *Tooley K.L., Saxon B.R., Webster J., Zacharakis B., McNeil Y., Davidson G.P.* A novel non-invasive biomarker for assessment of small intestinal mucositis in children with cancer undergoing chemotherapy // *Cancer Biol Ther.* 2006; 5: 1275–1281.
77. *Blijlevens N.M., Lutgens L.C., Schattenberg A.V., Donnelly J.P.* Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy // *Bone Marrow Transpl.* 2004; 34: 193–196.
78. *Filicko J., Lazarus H.M., Flomenberg N.* Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment // *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 1–10. *Specialist Palliative Care: A Statement of Definitions. Occasional Paper 8.* National Council for Hospice and Specialist Palliative Care Services. London, 1995.
79. *U.S. Public Health Service.* The management of acute diarrhea in children. *MMWR* 1992; 41: RR-16.
80. *Орлова П. В.* Коррекция желудочно-кишечных осложнений у онкологических больных. *Практическая онкология: избранные лекции.* СПб, 2004. С. 44–48.

Таблица

Классификация дифтерийной инфекции согласно МКБ-10*

A36	Дифтерия
A36.0	Дифтерия глотки: <ul style="list-style-type: none"> • дифтерийная мембранозная ангина • тонзиллярная дифтерия
A36.1	Дифтерия носоглотки
A36.2	Дифтерия гортани. Ларинготрахеит дифтерийный
A36.3	Дифтерия кожи
A36.8	Другая дифтерия: Конъюнктивальная дифтерия (H13.1*) Дифтерийный: миокардит (I41.0*), полиневрит (G63.0*)
A36.9	Дифтерия неуточненная

* Е. Г. Фокина. Забытая болезнь «дифтерия»// *Лечащий Врач*. 2016. № 11.

Таблица

Новая российская классификация дифтерии (В. И. Покровский, Е. Г. Фокина, 2016 г.)*

Дифтерия		
Клинический вариант (по локализации дифтерийных пленок)	Форма (по степени тяжести)	По поражению внутренних органов
Миндалины/ротоглотка Нос/носоглотка Гортань/гортаноглотка Трахея и бронхи Полость рта Глаза, уши, кожа Половые органы Комбинация разных локализаций Локализованная дифтерия Генерализованная дифтерия**	Субклиническая*** Легкая Среднетяжелая Тяжелая Сверхтяжелая	Острое дифтерийное поражение: <ul style="list-style-type: none"> • сердца • нервной системы • почек • других органов (с указанием)
Ятрогенные заболевания: сывороточная болезнь, анафилактический шок.		
Примечание: ** Ранее использовался термин «токсическая» дифтерия; *** ранее использовался термин «бактерионосительство».		

* Е. Г. Фокина. Забытая болезнь «дифтерия»// *Лечащий Врач*. 2016. № 11.

Таблица

Дифференциальная диагностика индуцированного пищевыми белками синдрома энтероколита*

Заболевание	Отличия от FPIES
Вирусный гастроэнтерит или отравление	Наличие лихорадки и рвоты, не связанной с употреблением конкретного пищевого продукта
Сепсис	Для выздоровления необходимо назначение антибиотиков
Анафилаксия	Острое начало симптомов (0,5–1 час), IgE-зависимые симптомы: поражение кожи или респираторного тракта. Адреналин — первая линия терапии
Врожденные нарушения обмена веществ	Задержка физического развития, клиника неврологических поражений, увеличение органов
Врожденная метгемоглобинемия	Наличие цианоза у ребенка без других клинических проявлений
Сердечно-сосудистые или неврологические нарушения	Отсутствует острая реакция на повторное введение продукта, наличие гастроинтестинальных симптомов менее вероятно
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Присутствуют только симптомы поражения верхних отделов ЖКТ
Инвагинация	Эпизоды резкой боли, в области пораженного спазмом участка кишечника
Болезнь Гиршпрунга	Отсутствие опорожнения кишечника в первые сутки жизни, лихорадка, вздутие живота
Некротический энтероколит	Стадийность процесса. Резкое вздутие, быстро прогрессирующая потеря массы тела, рвота кишечным содержимым, желчью, рвота «кофейной гущей»
Проктоколит	Рост и развитие в пределах возрастной нормы, чаще всего на исключительно грудном вскармливании
Энтеропатия, индуцированная пищевыми белками	Редко рвота, менее тяжелые проявления диареи без примеси крови
Эозинофильные гастроэнтеропатии	Острое начало (в течение двух часов) поражений ЖКТ и отсутствие системных симптомов, чаще положительные результаты sIgE и наличие нескольких пищевых триггеров

Примечание. Адаптировано из: Jarvinen K. M., Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies // J Allergy Clin Immunol Pract. 2013, 1: 317–322.

ГИ — гастроинтестинальные поражения желудочно-кишечного тракта.

** Г. А. Новик, Е. Г. Халева. Энтероколитический синдром, индуцированный пищевыми белками, в практике детского аллерголога // Лечащий Врач. 2015. № 2.*

Эндотелиальная дисфункция — основа прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей

И. В. Зорин¹, доктор медицинских наук, профессор
 А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор
 Е. В. Гунькова
 С. В. Плотникова

ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Проведено исследование с целью установить предикторы прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей. Обследованы 148 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с рефлюкс-нефропатией (РН) на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения почек (ТИПП) и детей контрольной группы. Показано, что эндотелиальная дисфункция является основой прогрессирования ТИПП у детей с РН.

Ключевые слова: тубулоинтерстициальное поражение почек, рефлюкс-нефропатия, прогрессирование, предикторы.

Abstract. The objective of the study was to define criteria for predicting of progression of tubulo-interstitial affection (TIA) in children with reflux nephropathy. Comparison of clinical, paraclinical data of 148 children aged from 1 year to 17 years, including patients with reflux nephropathy and control group was done. Endothelial dysfunction was defined as a basis of progression of reflux nephropathy in children.

Keywords: reflux nephropathy, prediction, progression, tubulointerstitial affection.

Начало XXI века во всем мире ознаменовано ростом хронических заболеваний почек у детей, приводящих к ранней инвалидизации с формированием хронической болезни почек (ХБП), терминальной почечной недостаточности (тХПН) уже в детском возрасте, снижению качества жизни и социальной активности пациентов [1–3].

В структуре причин ХБП от 22% (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, 2010) до 57,6% (European Renal Association–European Dialysis Transplant Association, 2012) занимают тубулоинтерстициальные болезни почек (ТИБП), чаще ассоциированные с врожденными или наследственными нефропатиями, уропатиями с нарушением уродинамики, осложненные ренальной инфекцией, рефлюкс-нефропатией (РН) [4–6].

Тубулоинтерстициальное поражение почек (ТИПП) — это воспалительное (бактериальное и абактериальное) и невоспалительное повреждение интерстициальной ткани почек с расположенными в ней сосудами (артериальными и венозными), лимфатически-

ми протоками, нервными окончаниями, а также чашечно-лоханочной системы врожденного, наследственного или приобретенного генеза с исходом в нарастание необратимых морфологических изменений (интерстициальный фиброз) параллельно со снижением функциональных возможностей почек, формированием ХБП [7].

В последние годы отмечается рост частоты ТИБП в детском возрасте [8]. В связи с этим изучение предикторов ТИБП для профилактики прогрессирования ТИПП остается актуальной проблемой педиатрии и нефрологии [9, 10].

Материалы и методы исследования

Целью настоящего исследования было установить предикторы прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей.

Проведено определение и сопоставлены комплексы клинических и пара-клинических данных 148 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, больных РН (n = 118), и детей контрольной группы (n = 30) (табл. 1).

Критерии включения больных в исследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;

- возраст пациентов от 1 года до 18 лет включительно;
- наличие верифицированных диагнозов по международным критериям: РН (J. M. Smellie, 1985);
- отсутствие клинико-лабораторных признаков обострения заболевания в течение последних 3 месяцев. Критерии исключения больных из исследования:
- отказ родителей от участия в клиническом исследовании;
- двусторонняя РН.

В результате проведенного обследования, на основании критериев РН, разработанных J. M. Smellie (1984), были выделены следующие группы клинического наблюдения:

- 1) дети с рефлюкс-нефропатией А (n = 30);
- 2) дети с рефлюкс-нефропатией В (n = 30);
- 3) дети с рефлюкс-нефропатией С (n = 30);
- 4) дети с рефлюкс-нефропатией D (n = 28).

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

¹ Контактная информация:
 zorin2000@yandex.ru

- А — наличие не более 2 очагов нефросклероза;
- В — выявление более 2 очагов нефросклероза с сохранением участков неизмененной паренхимы;
- С — генерализованные изменения почечной паренхимы, уменьшение почки в размерах;
- D — конечная стадия сморщивания почки, с сохранением менее 10% функционирующей паренхимы [11].

Контрольную группу составили дети (n = 30) без органической патологии почек.

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в региональном детском нефрологическом центре на базе ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга.

Всем детям проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой: среднего значения артериального давления (систолического (САД), диастолического (ДАД), индекса времени (ИВ), суточного индекса (СИ) [12].

Нефросцинтиграфия (НСГ), позволяющая верифицировать степени рефлюкс-нефропатии, проводилась на базе отделений радиоизотопной диагностики ГБУЗ Оренбургской ОКБ, ГБУЗ Самарская ОКБ им. М. И. Калинина.

Проведено изучение показателей внутрипочечной гемодинамики методом ультразвукового исследования в режиме дуплексного доплеровского сканирования с цветным картированием и доплерографией почечных сосудов, последовательной локацией почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий. Количественный анализ кровотока осуществляли с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований по следующим параметрам: Vs — максимальная величина скорости в фазе систолы, мм/сек; Vd — конечная минимальная величина скорости в фазе диастолы, мм/сек; индекс Stuart (систолиадиастолическое соотношение); Ri — индекс резистентности; Pi — пульсационный индекс.

Всем детям проводилось определение в моче, экскретируемой за 24 часа, цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, факторов роста: ФНО-α, ТФР-β. Сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток; забор образцов, по 15 мл каждый, осуществлялся из общего объема после измерения суточного диуреза. Образцы мочи хранились при -20 °С до проведения анализа. Для измерения уровней изучаемых цитокинов и факторов роста использовались наборы для иммуноферментного анали-

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания

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

за: «The BioSource Human IL-1α ELISA», «The BioSource Human IL-6 ELISA», «The BioSource Human IL-8/NAP-1 ELISA», «The BioSource Human IL-10 ELISA», «The BioSource Human TNF-α ELISA», «The BioSource Human TGF-β1 ELISA» (BIOSOURCE, США). Выполнение исследований методом ИФА проводилось на многофункциональном анализаторе «Clima» (Финляндия).

Определение альбуминурии/протеинурии проводилось прямым иммунотурбидиметрическим методом. Содержание альбумина в исследуемом образце определяли по калибровочной кривой, которую строили по результатам определения концентрации альбумина с применением набора калибраторов. Содержание альбумина, определенное во второй после утренней 3-часовой порции мочи, умножали на 8 для получения содержания альбумина в суточной моче с последующим пересчетом по формуле: альбумин/креатин (мг/г) = альбумин (г/л) × 1000/креатинин (г/л).

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (s), 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. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использованы параметрический метод и непараметрический ранговый

метод. Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по Spearman с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценивалась по величине коэффициента корреляции по системе Кэндэл (1978): r < 0,1 — связь отсутствует; 0,1 < r < 0,3 — слабая степень связи; 0,3 < r < 0,7 — умеренная степень связи; 0,7 < r < 1,0 — сильная степень связи.

Для выявления предикторов прогрессирования рефлюкс-нефропатии проведены корреляционный анализ, факторный анализ, регрессионный анализ. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь зависимых и независимых исследуемых показателей, определил вклад отдельных предикторов в прогрессирование РН на основании оценки совокупности парных корреляционных зависимостей (r > 0,6).

Результаты

При оценке результатов СМАД у детей с РН установлено, что по мере прогрессирования ТИПП достоверно (p < 0,05) увеличивается частота артериальной гипертензии при РН (РН А 56,6%, n = 17; РН В 90%, n = 27; РН С 100%, n = 30; РН D 100%, n = 30). У 43,1% (n = 44) детей суточный индекс верифицировался как «over-dippers», у 56,9% (n = 58) пациентов как «non-dippers».

По мере прогрессирования ТИПП наблюдается рост частоты артериальной гипертензии, являющейся косвенным признаком эндотелиальной дис-

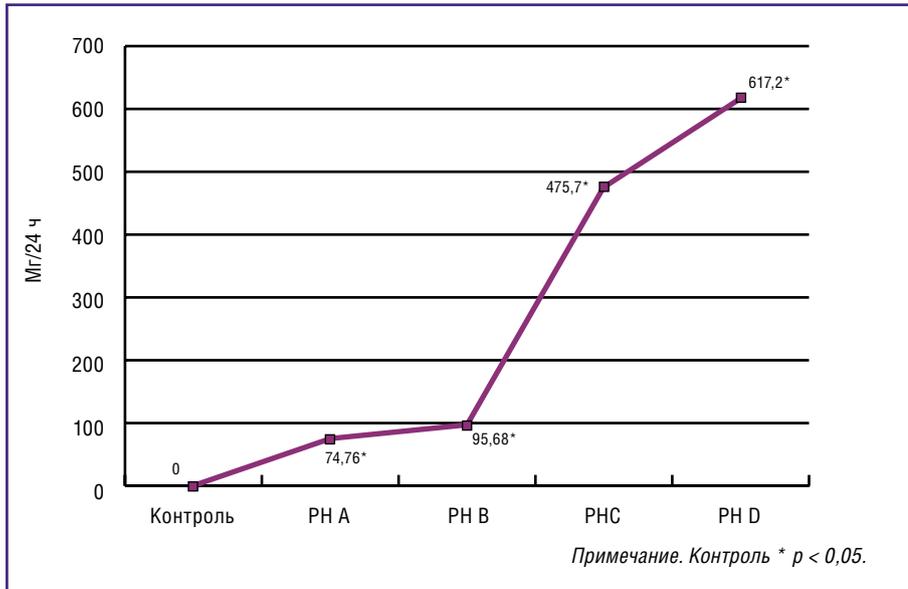


Рис. 1. Уровень альбуминурии/протеинурии у детей на разных стадиях ТИПП

функции, свидетельствующей о стадийном нарастании ишемических изменений в тубулоинтерстициальной ткани почек (ТИТП) у детей.

Нами установлено, что по мере прогрессирования ТИПП происходит стадийное увеличение уровня альбуминурии/протеинурии, что отражает степень выраженности эндотелиальной дисфункции сосудов ТИТП по мере прогрессирования ТИПП (рис. 1).

При анализе показателей внутрипочечной гемодинамики у детей с РН

по данным доплерографии сосудов почек доказано, что по мере прогрессирования ТИПП происходит стадийное снижение внутрипочечного кровотока: снижение показателей систолической скорости кровотока (V_s), диастолической скорости кровотока (V_d) ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе показателей внутрипочечной гемодинамики у пациентов на начальных стадиях прогрессирования ТИПП (РН А и РН В) не установлено статистически значимых различий ($p > 0,05$) показателей индекс-

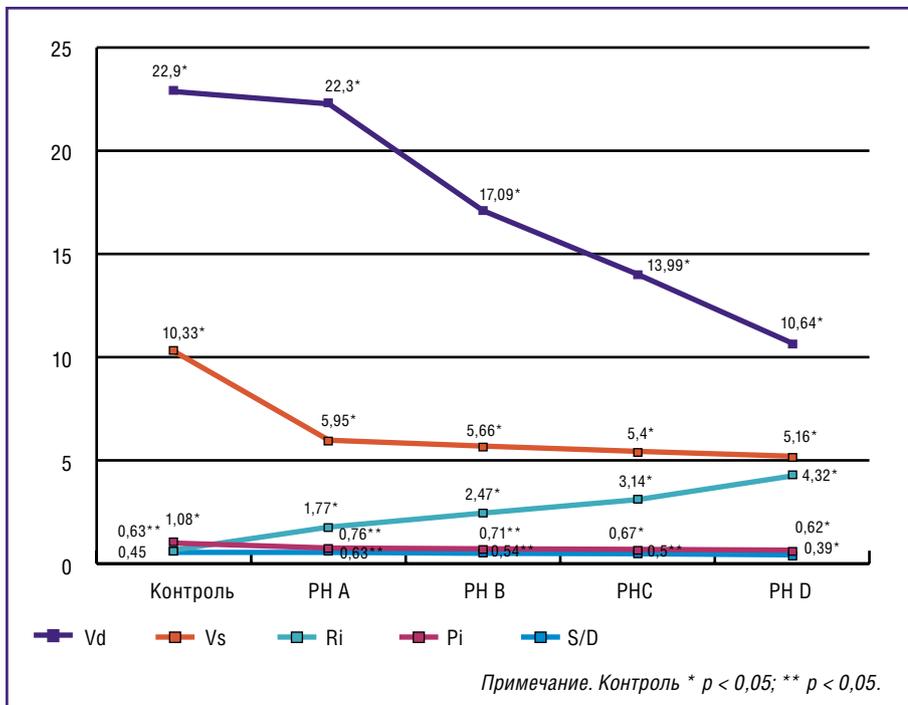


Рис. 2. Параметры внутрипочечной гемодинамики у пациентов с ТИПП при РН по доплерографии сосудов почек

са резистентности (R_i), показателей пульсационного индекса (P_i) ($p > 0,05$). Проведенные сравнительные исследования интратеренальной гемодинамики у детей с РН доказывают стадийное снижение ее показателей, отражая наличие эндотелиальной дисфункции ТИПП, свидетельствующее о нарастании ишемических изменений в почках по мере прогрессирования ТИПП (рис. 2).

Анализ структурных изменений почек по данным НСГ у детей выявил изменения показателей в виде уменьшения размеров почек в сочетании со снижением количества функционирующей паренхимы и неровностью контуров почки, наличием очаговых или диффузных проявлений нефросклероза у 100% больных с РН ($n = 118$). При сравнительном анализе структурных изменений почек у детей с РН по данным НСГ установлено, что по мере прогрессирования ТИПП происходит нарастание структурных изменений почек в виде этапного снижения количества функционирующей паренхимы, уменьшения почки в размерах ($p < 0,05$), что доказывает этапное нарастание склеротических изменений в почках с параллельным снижением их функционального состояния и внутрипочечной гемодинамики по мере прогрессирования ТИПП.

При оценке показателей цитокинового профиля у детей с РН на различных стадиях ТИПП доказан разнонаправленный характер экскреции с мочой провоспалительных, просклеротических, цитокинов и факторов роста. При прогрессировании ТИПП происходит стадийное увеличение продукции и экскреции с мочой провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, провоспалительного ФНО- α , просклеротического ТФР- β с одновременным постадийным снижением экскреции с мочой противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (табл. 2).

Анализ суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и факторов роста (ФНО- α , ТФР- β) свидетельствует о преобладании продукции и экскреции провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста над противовоспалительными, что подтверждает превалирование процесса фиброгенеза над воспалением по мере прогрессирования ТИПП.

Для оценки долевого вклада предикторов в прогрессирование ТИПП у пациентов с РН проведен корреляционный анализ с определением их корреляционных парных связей ($r > 0,6$).

Таблица 2

Показатели суточной экскреции с мочой цитокинов и факторов роста у пациентов с ПМР и РН

Показатели	Стадия РН			
	Степень А, n = 30, M ± m	Степень В, n = 30, M ± m	Степень С, n = 30, M ± m	Степень D, n = 28, M ± m
ИЛ-1, пг/мл	8,53 ± 0,32*	20,16 ± 0,22*	22,97 ± 0,45*	25,39 ± 0,42*
ИЛ-6, пг/мл	10,04 ± 0,08*	10,64 ± 0,09*	12,8 ± 0,14*	18,23 ± 0,1*
ИЛ-8, пг/мл	16,55 ± 0,78*	20,89 ± 0,47*	36,79 ± 1,54*	45,97 ± 2,1*
ИЛ-10, пг/мл	19,23 ± 0,32*	6,64 ± 0,18*	5,8 ± 0,19*	5,21 ± 0,19*
ФНО-α, пг/мл	16,69 ± 0,59*	20,89 ± 0,34*	24,15 ± 0,55*	28,9 ± 0,93*
ТФР-β, пг/мл	8,57 ± 0,34*	9,84 ± 0,26*	12,45 ± 0,21*	16,18 ± 0,38*

Примечание. * p < 0,05.

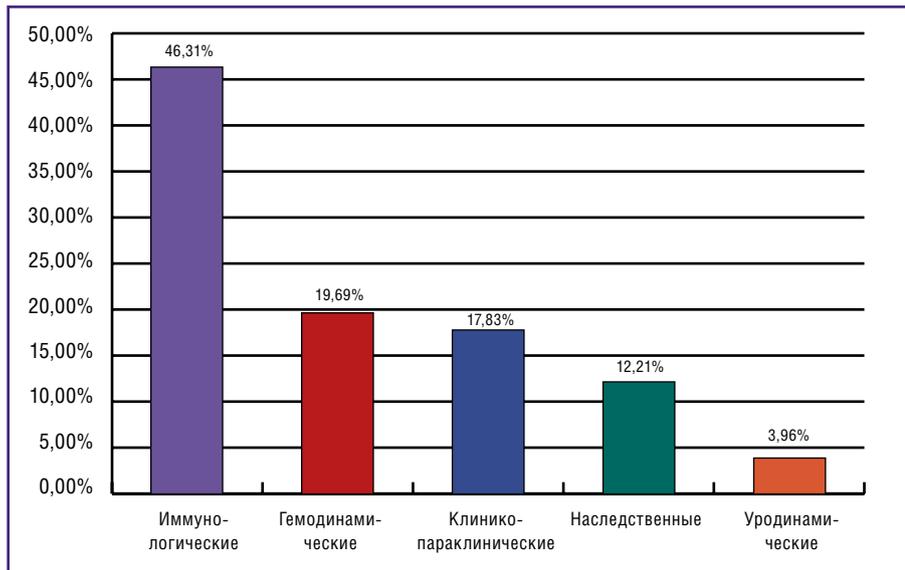


Рис. 3. Вклад предикторов в прогрессирование Т1ДМ у детей с РН

На основании результатов корреляционного анализа установлено, что ведущими предикторами прогрессирования Т1ДМ у детей с РН являются иммунологические факторы, включающие провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, противовоспалительный цитокин ИЛ-10; факторы роста: провоспалительный ФНО-α, просклеротический ТФР-β (46,31%). На долю гемодинамических факторов (Vd, Vs по данным доплерографии сосудов почек; МА, ССН, ВВС по данным НСГ) приходится 19,69%; клинико-параклинических факторов (альбуминурия/протеинурия, скорость клубочковой фильтрации, артериальная гипертензия, ренальная инфекция) 17,83%; анамнестических факторов (наследственная отягощенность по РН, отягощенный антенатальный период) 12,21%. Доля уродинамических факторов (высокая степень почечно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), сочетание ПМР с САКУТ, сочетание ПМР с НДМП) была незначительной — 3,96% (рис. 3).

В ходе проведенного факторного анализа подтверждено ведущее значение

иммунологических предикторов прогрессирования Т1ДМ (фактор 1 — 41,3%), полученных при совокупной оценке корреляционных связей (46,31%).

Обсуждение

Т1ДМ у детей с РН характеризуется прогрессирующим, стадийным течением с увеличением частоты артериальной гипертензии, снижением частоты рецидивов ренальной инфекции, снижением скорости клубочковой фильтрации и канальцевых функций почек с исходом в хроническую болезнь почек, увеличением уровня альбуминурии/протеинурии, снижением параметров интра-ренальной гемодинамики, увеличением экскреции с мочой провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), провоспалительного ФНО-α, просклеротического ТФР-β с одновременным снижением экскреции с мочой противовоспалительного ИЛ-10 [13].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция является основой прогрессирования Т1ДМ у детей с РН [14].

Дополнительными критериями прогрессирования РН являются: увеличение суточной экскреции с мочой ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ТФР-β при снижении суточной экскреции с мочой ИЛ-10 в сочетании со снижением параметров доплерографии сосудов почек (Vd, Vs), увеличением уровня альбуминурии/протеинурии, частоты артериальной гипертензии по данным СМАД, что позволяет с вероятностью 80% прогнозировать прогрессирование Т1ДМ у детей [15]. ■

Литература

1. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification // Am J Kidney Dis. 2002; (39): 1–266.
2. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification // Pediatrics. 2003; (111): 1416–1421.
3. Harambat J., van Stralen K. J., Kim J. J., Tizard E. J. Epidemiology of chronic kidney disease in children // Pediatr Nephrol. 2012; (27): 363–373.
4. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). Annual report 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD.
5. ESPN/ERA-EDTA Registry annual report 2008–2012. <http://www.espn-reg.org>.
6. Смирнов А. В., Есаев А. М., Каюков И. Г. и др. Концепция хронической болезни почек в педиатрии // Нефрология. 2005; (4): 7–12.
7. Вилкова А. А. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии. Материалы Международной школы и Российской научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии» (Оренбург, 20–23.05.2010). Оренбург, 2010; 63–75.
8. Игнатова М. С. Детская нефрология. Руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011; 696 с.
9. Ritz E., Fliser D., Adamczak M. Risk Factors for Progression of Chronic Kidney Disease. Evidence-Based Nephrology. Blackwell Publishing Ltd, 2009; 1110–1116.
10. Taal M. W., Chertow G. M., Marsden P. A., Yu A. S. L., Brenner B. M. Risk factors and chronic kidney disease. The kidney. Elsevier Inc., USA, 2012; 1517–1532.
11. Smellie J., Normand C. Bacteriuria, reflux and renal scarring // Arch Dis Child. 1975. V. 50. P. 581–583.
12. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J. K. et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension // Journal of Hypertension. 2009; (27): 1719–1742.
13. Вилкова А. А. Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в практической нефрологии // Педиатрия. 2008; (3): 129–131.
14. Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. СПб: Левша. Санкт-Петербург. 2008. 600 с.
15. Вилкова А. А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. 2008; (3): 122–127.

Обоснование антибактериальной терапии инфекций мочевой системы у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря

Ю. Б. Белан¹, доктор медицинских наук, профессор

Т. А. Морозова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. У детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря в микробном пейзаже мочи доминируют представители семейства *Staphylococcus* в отличие от спектра уропатогенов детей с инфекцией мочевой системы без функциональной обструкции, для которых характерно преобладание *Escherichia coli*. Рассмотрены подходы к терапии пациентов с инфекциями мочевой системы и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, этиология, антибактериальная терапия.

Abstract. In children with neurogenic urinary bladder dysfunction, there is a prevalence of *Staphylococcus* family representatives in microbial scenery of urine, unlike in the spectrum of uropathogens in children with urinary system infection without functional obstruction, which are characterized by prevalence of *Escherichia coli*. Approaches to therapy of patients with urinary system infections and neurogenic dysfunction of urinary bladder were considered.

Keywords: urinary tract infection, neurogenic bladder dysfunction, etiology, antibiotic therapy.

Инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей в педиатрической практике занимают второе место по обращаемости после острых респираторных вирусных инфекций, что делает эту проблему особенно актуальной [1]. Среди всех заболеваний мочевой системы доминируют микробно-воспалительные поражения, распространенность которых составляет 29 на 1000 человек детского населения [2, 3]. Инфекции мочевой системы у детей принимают рецидивирующий характер чаще всего на фоне нарушения уродинамики нижних мочевых путей [4, 5]. Распространенность нейрогенной дисфункции мочевого пузыря (НДМП) в детской популяции составляет по данным разных авторов от 8% до 15% [6]. НДМП в ряде случаев сопровождается тяжелыми нарушениями уродинамики по функционально-обструктивному типу, способствуя, наряду с другими факторами, формированию цистита, пиелонефрита, пузырьно-мочеточникового рефлюк-

са [7]. Большие экономические потери в связи с утратой трудоспособности в молодом возрасте, инвалидизация детского и взрослого населения, значительная стоимость лечения больных на всех этапах развития патологического процесса определяют социальную значимость болезней этой группы.

Основными возбудителями внебольничных инфекций мочевой системы в России являются представители семейства *Enterobacteriaceae* (81%), главным образом *Escherichia coli*, которая обнаруживалась при проведении исследования по изучению резистентности основных уропатогенов в 53% случаев (с колебаниями от 41% до 83% в различных центрах). Высокая частота обнаружения *E. coli* при инфекциях мочевой системы обусловлена тем, что данный возбудитель обладает наибольшим набором факторов вирулентности, облегчающим проникновение и фиксацию микроорганизма в мочевых путях [8]. При остром течении микробно-воспалительного процесса *E. coli* в моче обнаруживается чаще, чем при хроническом [9–11]. Остаются многочисленные вопросы и о роли вирусов при хронических формах инфекции мочевой системы.

Целью настоящего исследования явилось обоснование антибактериальной терапии в результате изучения этиологического спектра инфекций мочевой системы у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе нефрологического отделения БУЗОО ГДКБ № 3, поликлиники № 1 и БУЗОО ДГП № 2 им. В. Е. Скворцова г. Омска с 2008 по 2014 гг. В исследование включали детей в возрасте от 4 до 15 лет с инфекцией мочевой системы и/или НДМП. Критериями исключения были: наличие сопутствующих острых и хронических заболеваний, проведение в течение предшествующих 12 месяцев антибактериального и оперативного лечения на органах мочевой системы. НДМП у пациентов подтверждена при помощи комплексного уродинамического обследования — цистоманометрии, профилометрии, урофлоуметрии. Инфекции мочевой системы (пиелонефрит, цистит) диагностировали на основании общего анализа крови, мочи, биохимических анализов крови и мочи, количественных анализов мочи, посе-

¹ Контактная информация:
byb0407@mail.ru

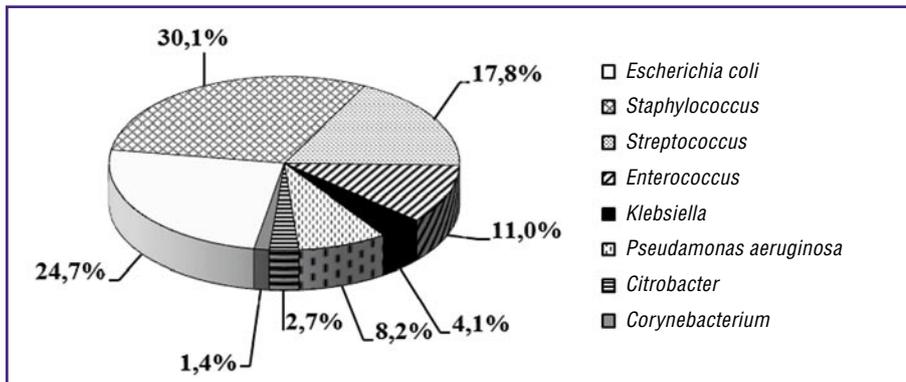


Рис. 1. Спектр уропатогенов у пациентов II группы

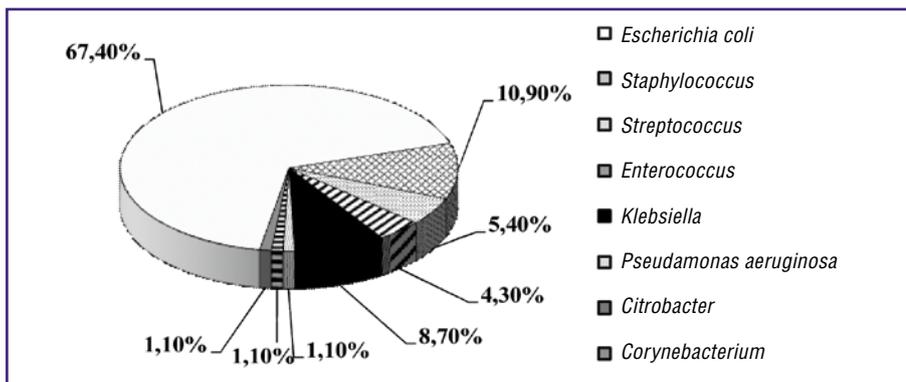


Рис. 2. Спектр уропатогенов у пациентов III группы

ва мочи на бактериурию, ультразвуковых и рентгенконтрастных методов, цистоскопии.

Бактериологический посев мочи на микрофлору с определением чувствительности к антибактериальным препаратам проведен у детей с лейкоцитурией 10 и более с использованием Urin System Plus (Liofilchem, Италия). Диагностически значимой для инфекций мочевой системы считалась бактериурия $\geq 10^5$ КОЕ [2]. Параллельно исследовалась моча на наличие *Cytomegalovirus*, *Herpesvirus simplex I–II*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydiae trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). Анализ распределения значений количественных показателей выполнен по Колмогорову–Смирнову. Сравнение категориальных переменных проводилось методом Пирсона χ^2 . Для выявления различий между несколькими независимыми группами на первом этапе применялся ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, а при статистически значимых результатах в даль-

нейшем использовался двухвыборочный критерий Манна–Уитни. Оценка зависимости между двумя переменными проводилась с применением коэффициента корреляции Спирмена.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, в наличии письменные информированные согласия родителей пациентов на участие в исследовании.

Результаты

В исследование было включено 434 ребенка, из их числа с НДМП без инфекций мочевой системы (I группа)

было 42 пациента, с НДМП в сочетании с инфекцией мочевой системы (II группа) — 257 человек (пиелонефриты у 68,3%, циститы у 31,7%), с инфекцией мочевой системы без НДМП (III группа) — 135 человек (пиелонефриты у 72,1%, циститы у 27,9%). Распределение по полу было следующее: мальчиков — 83 (19,1%), девочек — 351 (80,9%), при этом по группам данные по половому составу отличались: так, в I группе детей с НДМП доминировали мальчики (74%), во II и III группах — девочки (91,5% и 79% соответственно). Таким образом, у мальчиков нейрогенная дисфункция мочевого пузыря осложняется инфекционным процессом достоверно реже ($p < 0,001$), чем у девочек.

Результаты бактериологического исследования

Лейкоцитурия была определена у 392 (90,3%) из 434 больных, включенных в исследование. Установлены достоверные различия в микробном пейзаже между II и III группами. Положительный результат посева мочи (бактериурия $\geq 10^5$ КОЕ) во II группе отмечался у 73 пациентов, в III группе у 92. Результаты бактериологического исследования у детей II и III групп представлены на рис. 1 и 2. Причем достоверных различий в частоте высеваемой флоры у пациентов с пиелонефритами и циститами не установлено.

Таким образом, микробный пейзаж мочи при сочетании НДМП с инфекцией мочевой системы характеризуется высевом штаммов *Staphylococcus* у 22 (30,1%) пациентов, *E. coli* у 18 (24,7%). При инфекциях мочевой системы без нейрогенной дисфункции мочевого пузыря штаммы *Staphylococcus* обнаружены у 10 (10,9%) пациентов

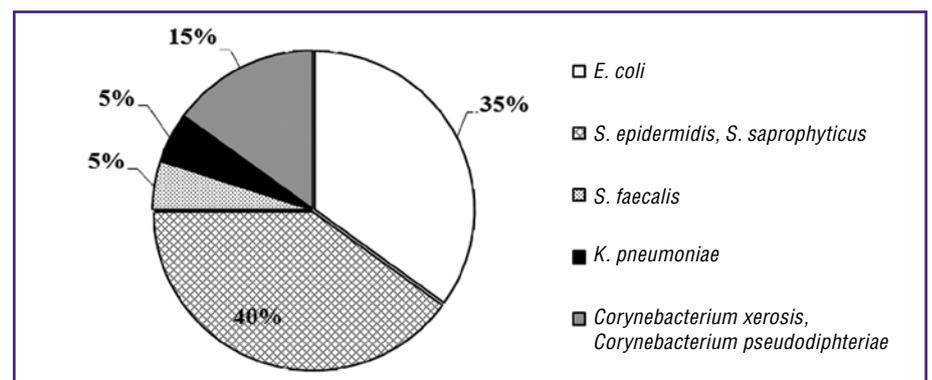


Рис. 3. Микрофлора вагинального секрета девочек II группы

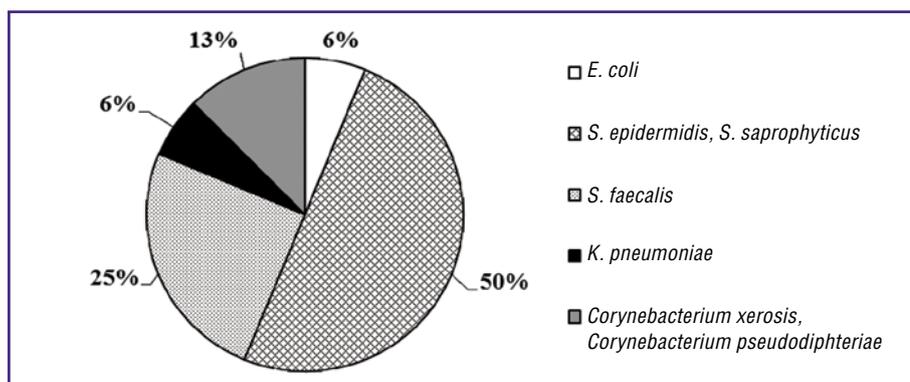


Рис. 4. Микрофлора вагинального секрета девочек III группы

Таблица
Спектр выявляемых патогенов в моче методом полимеразной цепной реакции у детей в исследуемых группах

Возбудитель	I группа (n = 16)	II группа (n = 103)	III группа (n = 130)
<i>Herpesvirus simplex I-II</i>	0	2 (2)	1 (1)
<i>Cytomegalovirus</i>	1 (6)	30 (29)*	51 (39)*
<i>Mycoplasma genitalium</i>	0	6 (6)	4 (3)
<i>Chlamydiae trachomatis</i>	0	3 (3)	2 (2)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	0	6 (6)	16 (12)
Не обнаружен	15 (94)	56 (54)*	56 (43)*

Примечание. * $p < 0,05$ достоверность отличий показателей I-II, I-III групп.

($p = 0,03$), *E. coli* у 62 (67,4%) ($p < 0,001$). При определении видового состава стафилококковой флоры были выявлены *S. saprophyticus*, *S. aureus*, *S. epidermidis*.

В обеих группах проведено определение чувствительности микрофлоры мочи к антибактериальным препаратам. Наиболее чувствительны микроорганизмы у детей обеих групп к «защищенным» пенициллинам — амоксициллину с клавулановой кислотой (II группа — 57 (78,3%), III группа — 63 (68,5%); $p_{\chi^2} = 0,1112$), цефалоспорином II и III поколений — цефотаксиму, цефаклору, цефтриаксону, цефтибутену, цефиксиму (II группа — 53 (72,4%), III группа — 73 (79,3%); $p_{\chi^2} = 0,3776$), в меньшей степени — нитрофуранам (II группа — 32 (44,1%), III группа — 49 (53,2%); $p_{\chi^2} = 0,2040$), что позволяет считать «защищенные» пенициллины и цефалоспорины 1-го и 3-го поколений приоритетными в качестве стартовой терапии для лечения микробно-воспалительного процесса.

У 198 (56,5%) пациентов II (112 девочек) и III (98 девочек) групп при наличии признаков вульвита и вульвовагинита (отек, гиперемия слизистой, подтвержденные осмотром гинеколога) было произведено бактериологическое исследование вагинально-

го секрета (рис. 3, 4). Установлено, что ведущее место в этиологической структуре вульвовагинитов в обеих группах принадлежит стафилококковой микрофлоре (чаще *S. saprophyticus* и *S. epidermidis*) — во II группе у 40,0%, в III группе у 51,0% ($p = 0,075$).

Результаты молекулярного и иммунологического исследований

При исследовании мочи методом ПЦР на *Cytomegalovirus*, *Herpesvirus simplex I-II*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydiae trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* из 249 обследованных положительные результаты были получены в 49,0% случаев, причем в I группе положительные результаты составили всего 6,3%, тогда как во II группе — 45,6%, в III группе — 56,9%. У 33,0% детей были обнаружены ДНК цитомегаловируса, причем достоверно чаще у детей с инфекцией мочевой системы (табл.). Хламидии, микоплазмы и уреоплазмы определялись у 14,8% обследованных детей в 4,8% в сочетании с бактериальной флорой и в 10,0% в виде моноинфицирования.

При сопоставлении топики поражения и ПЦР-позитивности результатов у детей с инфекциями мочевой систе-

мы установлено, что в группе детей с инфекцией нижних мочевыводящих путей достоверно чаще обнаруживались цитомегаловирусы (57,5% случаев), чем в группе детей с инфекцией верхних мочевыводящих путей — 27,7% ($p = 0,041$). Этиологически значимым фактором цитомегаловирусы расценивать нельзя, так как при исследовании мочи у этих детей методом иммуноферментного анализа ($n = 46$) IgM были выявлены только у 3 детей, относящихся к III группе, и индекс avidности по IgG у всех детей превышал 50%. Установлено достоверное повышение показателей IgM у детей с инфекциями мочевой системы по сравнению с контрольной: II группа — $3,3 \pm 0,3$ мг/л ($p = 0,02$), III группа — $4,2 \pm 0,4$ мг/л ($p = 0,006$), IV группа (контрольная) — $2,1 \pm 0,3$ мг/л.

Обсуждение

Различный микробный пейзаж можно объяснить частым применением антибактериальной терапии у детей с НДМП, инвазивных диагностических манипуляций и формированием устойчивых штаммов, изменением иммунологического статуса, неспецифических факторов защиты у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, о чем свидетельствуют и литературные данные [3, 7, 10], преобладанием восходящего пути распространения инфекции мочевой системы при функциональной обструкции с учетом доминирования *S. saprophyticus* в качестве возбудителя вульвовагинитов, а также высокой частотой обнаружения вирусно-бактериальных ассоциаций с цитомегаловирусом (в 81,2% случаев при высеве стафилококка). Известно, что под влиянием вирусной агрессии в эпителии извитых канальцев возникают гиалиново-капельная дистрофия, распад цитоплазмы клеток, лизис ядер и нарушение структуры канальцев. В интерстиции отмечаются отек, инфильтрация и пролиферация гистиоцитов, очаговые кровоизлияния [8], что представляет основу для размножения *S. saprophyticus*, обладающего и так высокой степенью гидрофобности к факторам адгезии (гемагглютинином и поверхностно-ассоциированным протеином), способностью эффективно прикрепляться к эпителию мочевого тракта, а также успешно противостоять клеточным эффекторам иммунитета макроорганизма за счет наличия капсулоподобной структуры с антифагоцитарными свойства-

ми (Slime). *S. aureus* также обладает широким спектром факторов инвазивности (гиалуронидаза, фибринолизин) и цитотоксичности (гемолизины, лейкоцидин), это приводит к бактериемии и повреждению ренальной паренхимы, что существенно в измененных условиях местного иммунного ответа.

Выводы

1. Установлено, что у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря в микробном пейзаже мочи доминируют представители семейства *Staphylococcus* в отличие от спектра уропатогенов детей с инфекцией мочевой системы без функциональной обструкции, для которых характерно преобладание *Escherichia coli*.
2. На основании определения чувствительности уропатогенов к антибактериальным препаратам у детей с инфекцией мочевой системы в сочетании с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря рекомендована стартовая антибактериальная терапия «защищенными» пенициллинами и цефалоспоридами 2-го и 3-го поколений.

3. Высокая частота обнаружения цитомегаловирусов в моче свидетельствует о значительном снижении иммунитета у детей с инфекциями мочевой системы и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, что необходимо учитывать в подборе адекватной терапии пациентам разных групп, включая иммунокорректирующие подходы. ■

Литература

1. Поселюгина О. Б. Современные представления об инфекции почек и мочевыводящих путей. Принципы антибактериальной терапии // Лечащий Врач. 2016. № 9. <http://www.lvrach.ru/2016/09/15436547/>.
2. Детская нефрология: руководство для врачей / Под ред. М. С. Игнатовой. 3-е изд. М.: МИА, 2011. 696 с.
3. Bhat R. G., Katy T. A., Place F. C. Pediatric urinary tract infections // Emerg. Med. Clin. North Am. 2011. Vol. 29, № 3. P. 637–653. DOI: 10.1016/j.emc.2011.04.004. PMID 21782079.
4. Маковецкая Г. А., Терехин С. С., Данилова З. Б. и др. Междисциплинарный подход к ведению детей с обструктивными уропатиями как основа профилактики прогрессирования хронической болезни почек // Клиническая нефрология. 2011. № 4. С. 55–59.

5. Anderson N. G., Fischer J., Leighton D. et al. Management in children of mild postnatal renal dilatation but without vesicoureteral reflux // *Pediatr. Nephrol.* 2010. Vol. 25, № 3. P. 477–483. DOI: 10.1007/s00467-009-1348-x.
6. Tryggve N. Nocturnal enuresis — theoretical background and practical guidelines // *Pediatr. Nephrol.* 2011. Vol. 26. P. 1207–1214.
7. Эрман М. В. Нефрология детского возраста. СПб: СпецЛит, 2010. 683 с.
8. Детская нефрология: практическое руководство / Под ред. С. Н. Лойманна, Н. А. Цыгина, А. А. Саркисяна. М.: Литтерра, 2010. 390 с.
9. Dai B., Liu Y., Jia J., Mei C. Long-term antibiotics for the prevention of recurrent urinary tract infection in children: a systematic review and meta-analysis // *Arc. Dis. Child.* 2010. Vol. 95, № 7. P. 499–508. DOI: 10.1136/adc.2009.173112. PMID 20457696.
10. Salo J., Ikäheimo R., Tapiainen T., Uhari M. Childhood urinary tract infections as a cause of chronic kidney disease // *Pediatrics.* 2011. Vol. 128, № 5. P. 840–847. DOI: 10.1542/peds.2010-3520. PMID 21987701.
11. Flores-Mireles A. L., Walker J. N., Caparon M., Hultgren S. J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options // *Nat. Rev. Microbiol.* 2015. Vol. 13, № 5. P. 269–284. PMID 25853778.

ОДИН НОМЕР бесплатно

Острый постстрептококковый (постинфекционный) гломерулонефрит

А. В. Малкоч¹, кандидат медицинских наук

А. Ю. Николаев, доктор медицинских наук, профессор

Н. Н. Филатова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены этиология и эпидемиология острого постстрептококкового гломерулонефрита, предрасполагающие факторы его развития, патогенез и патоморфология, клиническая картина и течение заболевания, осложнения, подходы к диагностике и лечению, меры профилактики.

Ключевые слова: острый постстрептококковый гломерулонефрит, клиническая картина, диагностика, лечение.

Abstract. Etiology and epidemiology of acute post-streptococcal glomerulonephritis were considered, as well as predisposing factors of its development, pathogenesis and patomorphology, clinical picture and clinical course of the disease, complications, approaches to diagnostics and treatment, and preventive measures.

Keywords: acute post-streptococcal glomerulonephritis, clinical picture, diagnostics, treatment.

Острый иммунокомплексный диффузный пролиферативный гломерулонефрит, часто связанный с инфекционными заболеваниями, называют острым постинфекционным гломерулонефритом. Ведущая роль в развитии острого гломерулонефрита принадлежит стрептококку, что определяет еще одно название этого заболевания — острый постстрептококковый гломерулонефрит. Эта наиболее изученная и распространенная форма острого гломерулонефрита, чаще поражающая детей, является темой данного обзора.

Этиология и эпидемиология острого гломерулонефрита

Острый постстрептококковый гломерулонефрит развивается вследствие перенесенной или на фоне персистирующей стрептококковой инфекции и имеет типичные серологические и морфологические признаки. Его возбудителем чаще является β-гемолитический стрептококк группы А, к наиболее известным нефритогенным штаммам которого относятся М-типы 1, 2, 4, 12, 18, 49, 55, 57 и 60 [1–3].

Типичен очаг стрептококковой инфекции в лимфоидных тканях ротоглотки (небные и глоточные миндалины), нередко первичная локализация стрептококка в коже при импетиго или роже, возможно развитие заболевания после отита, остеомиелита. Риск

развития острого постстрептококкового гломерулонефрита после инфицирования стрептококком зависит как от конкретного штамма стрептококка, так и от локализации очага. Так, при инфицировании стрептококком серотипа 49 риск развития гломерулонефрита при кожной инфекции в 5 раз выше, чем при фарингите [4, 5].

В развитых странах Северной Америки и Центральной Европы отмечается снижение частоты острого постстрептококкового гломерулонефрита, где заболевание встречается в основном в виде спорадических случаев. В развивающихся странах Южной Америки, Африки, в Китае и Юго-Восточной Азии наблюдаются случаи групповых заболеваний в бедных районах и эпидемические вспышки в плотно населенных областях. Причиной эпидемий стрептококковой инфекции, приводящей к вспышкам острого гломерулонефрита, все чаще бывают атипичные (мутантные) штаммы β-гемолитического стрептококка группы А, резистентные к пеницилинам, макролидам и тетрациклинам, а также другие стрептококки (возбудитель коровьего мастита *Streptococcus zooepidemicus* и нефритогенный штамм пиогенного стрептококка — *Streptococcus pyogenes* М49), способные «ускользнуть» от иммунного ответа. Острый гломерулонефрит, возникший вследствие инфицирования подобными штаммами, как правило, протекает более тяжело и отличается высоким процентом хронизации [6, 7]. Одной из самых известных была эпидемия острого гломерулонефрита, связанная с инфекцией *Streptococcus*

zooepidemicus, отмеченная с декабря 1997 г. по июль 1998 г. в штате Nova Serrana в Бразилии, когда суммарное число заболевших составило 253 человека (от 4,5 до 18,1 на 1000 населения), а источником инфекции стал сыр, приготовленный из молока коров [6].

Острый постстрептококковый гломерулонефрит значительно чаще встречается у детей, чем у взрослых. Пик заболеваемости приходится на возраст от 2 до 6 лет. Около 5% случаев приходится на возраст младше 2 лет, до 10% — на взрослых старше 40–50 лет, преимущественно мужчин. Мальчики болеют чаще девочек [1, 2, 8]. Острый постстрептококковый гломерулонефрит чаще развивается в зимние месяцы спустя 10–12 дней после перенесенной стрептококковой инфекции (фарингит, ангина, скарлатина), острой инфекции дыхательных путей.

Развитие острого постстрептококкового гломерулонефрита более вероятно при наличии предрасполагающих факторов, таких как отягощенная наследственность в отношении инфекционно-аллергических заболеваний, повышенная семейная восприимчивость к стрептококковой инфекции, наличие у ребенка хронических очагов инфекции, гиповитаминоза, гельминтозов [3, 8]. Провоцирующими факторами развития острого постстрептококкового гломерулонефрита у детей-носителей гемолитического стрептококка могут стать переохлаждение и респираторные вирусные инфекции.

Помимо стрептококка, острый гломерулонефрит может развиваться вследствие других инфекций (бактериальных, вирусных, паразитарных). Среди вирусов наибольшую роль играют

¹ Контактная информация:
malkoch@mail.ru

Таблица 1

Этиология острого гломерулонефрита

Инфекционные агенты	Неинфекционные агенты
β-гемолитический стрептококк группы А	Медикаменты (антибиотики, сульфаниламиды)
Возбудители туберкулеза, бруцеллеза, сифилиса, тропической малярии, шистосомоза	Сыворотки, вакцины
Вирусы гриппа, кори, краснухи, гепатита А, В	Пищевые аллергены
	Атопия

вирусы гриппа, кори, краснухи, гепатита А и В. Так, острый гломерулонефрит регистрируется во время эпидемий гриппа и гепатита А. В странах Африки и Азии причиной развития острого гломерулонефрита часто будут паразитарные инфекции (тропическая малярия, шистосомоз) [1, 3, 8].

Провоцировать развитие острого гломерулонефрита могут и неинфекционные факторы, что связано с высокой аллергизацией населения. К таким сенсibiliзирующим агентам относятся прежде всего лекарственные препараты (антибиотики, сульфаниламиды), вакцины и сыворотки, пыльца растений, яды насекомых и других животных, пищевые продукты при индивидуальной непереносимости и другие аллергены (табл. 1).

Патогенез и патоморфология

В развитии острого постстрептококкового гломерулонефрита ведущее значение принадлежит образованию в крови растворимых иммунных комплексов. При остром постстрептококковом гломерулонефрите или другом постинфекционном нефрите нет непосредственного поражения почек инфекционным агентом, а заболевание обусловлено иммунопатологической реакцией на возбудитель и его антигены. Именно поэтому при «классическом» течении острого постстрептококкового гломерулонефрита первые признаки заболевания возникают через 1–3 нед после перенесенной ангины, в течение которых происходит сенсibiliзация организма к антигенам стрептококка.

Большое значение в развитии острого постстрептококкового гломерулонефрита имеет «нефритогенность» определенных штаммов стрептококка. Нефритогенные штаммы стрептококков вырабатывают белки — эндострептолизины, имеющие выраженное сродство к структурам почечных клубочков. При попадании в циркуляцию эти белки, связываясь с участками клубочков, активируют комплемент и формируют иммунные комплексы, что приводит к повреждению эндотелия капилляров клубочков с развитием экссудативных и пролиферативных процессов, провоцирует активацию системы гемостаза и развитие локального внутрисосудистого свертывания с микротромбозами капилляров клубочков.

Другой механизм реализуется повреждением нейраминидазой стрептококков нормальных молекул IgG, которые, откладываясь в неповрежденных клубочках и связываясь с анти-IgG-антигенами, формируют иммунные комплексы, повреждающие почку [1, 3, 8].

Роль других антигенов и токсинов β-гемолитического стрептококка, таких как мембранные антигены М-типа, эндотоксин D, нефрит-ассоциированный плазминовый рецептор, эритрогенный экзотоксин В, сводится к запуску механизмов пролиферации в почечных клубочках, активации С3-фракции комплемента и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит в свою очередь к задержке натрия и воды и почечной вазоконстрикции [1, 2, 9–12].

Острый постстрептококковый гломерулонефрит характеризуется преимущественно субэпителиальным отложением иммунных комплексов с формированием диффузного эндокапиллярного пролиферативного гломерулонефрита, который в своем развитии может проходить несколько стадий: экссудативную, экссудативно-пролиферативную, пролиферативную и фазу остаточных явлений, сменяющих друг друга.

При иммуногистохимическом исследовании в ранние сроки заболевания обнаруживают IgG и С3, которые распределяются диффузно вдоль стенок капилляров в виде мелких гранул.

Патогномичным признаком острого постстрептококкового гломерулонефрита, выявляемым при электронной микроскопии, будут отложения IgG-и С3-депозитов в виде «горбов» на эпителиальной стороне базальной мембраны капилляров.

Первоначально изменения носят экссудативный характер с набуханием эндотелиальных и мезангиальных клеток и инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами, выраженность которой зависит от степени иммунокомплексных отложений. В дальнейшем начинают преобладать процессы пролиферации мезангиоцитов и эндотелиоцитов, тогда как количество инфильтрирующих клеток постепенно снижается. Морфологические изменения после перенесенного острого гломерулонефрита могут сохраняться в виде увеличения мезангиального матрикса, неравномерной плотности и неправильного контура гломерулярной базальной мембраны, синехий.

Поражение капилляров клубочков в дебюте острого гломерулонефрита приводит к их полнокровию, стазу, повышению проницаемости и повреждению стенок. Эритроциты проникают в полость капсулы клубочка и канальцев, что обуславливает развитие гематурии различной степени выраженности. При значительном нарушении микроциркуляции может существенно снижаться скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что клинически будет проявляться олигурией.

Нарушения почечной гемодинамики и ишемия почек приводят к активации РААС с обратным всасыванием натрия в канальцах нефронов. Этому же способствуют активация тубулогломерулярной обратной связи и нарушение СКФ. Указанные патогенетические механизмы приводят к гипернатриемии, острой гиперволемии и объем-натрий-зависимой гипертензии с перегрузкой объемом левого желудочка миокарда.

В редких случаях развивается выраженная пролиферация париетального эпителия и накопление моноцитов экстракапиллярно. Экстракапиллярная пролиферация (пролиферативные экстракапиллярные полулуния) более чем в 30% клубочков ведет к быстропрогрессирующему острому нефриту с быстрым исходом в нефро-склероз с терминальной уреимией.

Ренальная острая почечная недостаточность (ОПН) осложняет другие редкие варианты тяжелого острого гломерулонефрита:

- с фибриноидным некрозом почечных артерий при неконтролируемой гипертензии;
- с миоренальным синдромом с рабдомиолизом при рецидивах почечной эклампсии.

Клиническая картина и течение заболевания

Острый постстрептококковый гломерулонефрит обычно манифестирует через 1–3 нед после перенесенной ангины или фарингита либо через 3–6 нед после кожной инфекции. Клинические проявления острого гломерулонефрита могут варьировать от скудных изменений в моче до яркой манифестации в виде остро-нефритического синдрома с классиче-

Таблица 2

Основные клинические проявления при манифестном течении острого гломерулонефрита

Симптомы	Частота, %
Отеки	80–90
Макрогематурия	30
Артериальная гипертензия	60–80
Олигурия	50
Боль в пояснице	5–10

ской триадой симптомов: гематурией, отеками, гипертензией, а также олигурией (табл. 2). При целенаправленном расспросе можно выявить симптомы в виде жажды, слабости, уменьшения количества мочи. По мере развития заболевания присоединяются одышка, сердцебиение, головная боль, тошнота, во многом обусловленные острой гипертензией. Боли в пояснице ощущают 5–10% больных. Боли тупые, симметричные, обусловлены растяжением капсулы почек в результате отека почечной паренхимы.

Гематурия — обязательный признак острого гломерулонефрита. У 2/3 больных обнаруживается микрогематурия, у остальных — макрогематурия. После увеличения диуреза макрогематурия, как правило, исчезает, в то время как микрогематурия может сохраняться в течение многих месяцев после острого периода. Отеки, вследствие задержки натрия и воды при манифестном течении, определяются у 80–90% больных. Преимущественная локализация отеков — лицо. Отеки наиболее выражены утром, днем могут спадать, сменяясь отеком лодыжек. У некоторых больных формируется *facies nephritica*: отеки лица, бледность кожного покрова, набухание шейных вен. Олигурия развивается в первые дни заболевания, сохраняется обычно в течение 2–3 дней. Анурия не характерна. Длительно сохраняющаяся олигурия может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак.

Артериальная гипертензия развивается более чем у 80% больных, чаще умеренная. В основе ее патогенеза — увеличение объема циркулирующей крови, увеличение ударного объема сердца, повышение сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления. Длительное и стойкое повышение артериального давления (АД) рассматривается как неблагоприятный прогностический признак и может свидетельствовать о развитии застойной сердечной недостаточности или формировании почечной эклампсии.

Протеинурия, отмечающаяся почти всегда, как правило, не достигает высоких

цифр и сохраняется в среднем не более 7–10 дней. Умеренная и следовая протеинурия может выявляться дольше.

В общем анализе мочи выявляются цилиндры (гиалиновые, зернистые и эритроцитарные цилиндры), в первые дни заболевания можно обнаружить лейкоциты, представленные в основном сегментоядерными нейтрофилами, эозинофилами и лимфоцитами, отражающими иммунный воспалительный процесс в клубочках.

В общем анализе крови выявляют нейтрофильный лейкоцитоз, возможны эозинофилия, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), анемия. Наблюдается умеренное снижение СКФ при нормальном или повышенном почечном кровотоке. Азотовыделительная функция почек чаще не нарушена либо отмечается небольшое увеличение содержания азотистых продуктов. Характерны диспротеинемия (гипер- α -2- и гипер- γ -глобулинемия), гипокомplementемия.

При серологическом исследовании крови у большинства больных обнаруживают повышенные титры антистрептолизина О, антистрептогалактонидазы, антистрептокиназы. На первой неделе болезни выявляют циркулирующие иммунные комплексы и снижение концентрации С3-фракции комплемента. В сыворотке крови повышается концентрация IgG, IgM, редко IgA.

Нарушения в системе свертывания крови проявляются сокращением протромбинового времени, повышением протромбинового индекса, угнетением фибринолитической активности, появлением продуктов деградации фибрина и фибриногена в сыворотке крови и моче.

Остро развившаяся гиперволемика приводит к гипертензии с расширением полостей сердца. При этом расширяются границы относительной тупости сердца, часто обнаруживают тахикардию, реже — брадикардию, ослабление I тона, акцент II тона на аорте. В тяжелых случаях возможно появление ритма галопа. На электрокардиограмме отмечается низкий вольтаж, удлинение зубца P–Q, двухфазность и уплощение зубца T, иногда смещение интервала ST. Появляется спазм сосудов глазного дна, возможны геморрагии и отек диска зрительного нерва.

В период обратного развития острого нефрита появляется полиурия, исчезают отеки и макрогематурия, нормализуется АД. Примерно через 1,5–2 мес нормализуются показатели мочи и наступает полная клинико-лабораторная ремиссия. Однако полное выздоровление с обратным развитием морфологических изменений в почках наступает через 1–2 года.

Если отдельные клинические симптомы сохраняются более 6 мес, это указывает на затяжное течение острого гломерулонефрита; длительность симптомов более 1 года расценивают как переход в хронический нефрит. Однако у детей изолированная микрогематурия может сохраняться и более 1 года после перенесенного острого гломерулонефрита без хронизации заболевания [3, 8].

Отличительной особенностью течения современного острого гломерулонефрита является преобладание малосимптомных вариантов, которые встречаются в десятки раз чаще, чем манифестные. Такое атипичное субклиническое течение острого гломерулонефрита характеризуется изолированным мочевым синдромом (в виде гематурии) и отсутствием экстраренальных проявлений, либо они столь незначительны и кратковременны, что проходят незамеченными. «Классический» остроснефритический синдром встречается редко.

Как правило, субклинические формы острого гломерулонефрита выявляются случайно при лабораторном исследовании либо констатируются постфактум при тщательном изучении анамнеза.

Осложнения острого гломерулонефрита

При тяжелом течении острого нефрита в начальный период возможны угрожающие жизни осложнения:

- почечная эклампсия с отеком мозга;
- острая сердечная недостаточность;
- отек легких;
- острая почечная недостаточность.

Наиболее тяжелое осложнение — эклампсия (ангиоспастическая энцефалопатия), всегда сопровождается повышением АД, обусловлена спазмом сосудов головного мозга и последующим его отеком. Эклампсия проявляется тонико-клоническими судорогами, возникающими после короткого периода предвестников — головной боли, тошноты, рвоты, нарушения зрения. Во время припадка сознание отсутствует, кожный покров и слизистые оболочки становятся цианотичными, дыхание — неровным, хрипящим, появляется пена изо рта, происходит непроизвольное мочеиспускание. Приступ длится несколько минут, иногда наблюдается серия приступов. При отсутствии ургентной адекватной терапии возможен летальный исход от кровоизлияния в головной мозг.

Типичной причиной ОПН являются рентгеноконтрастная нефропатия. Риск этого осложнения при выполнении внутривенной урографии или ангиографии

при остром нефрите резко повышен. При остром нефрите высок риск ятрогенных нефропатий — при применении НПВС, нефротоксичных антибиотиков, циклоспорина. При наличии профузной макрогематурии, вызывающей обструкцию мочеточников, описаны случаи развития постренальной ОПН.

Острая сердечно-сосудистая недостаточность у детей возникает редко, характеризуется резким увеличением размеров печени, нарастанием периферических отеков и клинической картиной острой левожелудочковой недостаточности, прогрессирующей в кардиогенный отек легких.

Диагностика и дифференциальный диагноз

Отеки, гематурия и артериальная гипертензия составляют триаду клинических симптомов, служащую основным критерием клинической диагностики острого гломерулонефрита. Трудности в распознавании заболевания возникают при атипичном или стертом течении, когда у ребенка выявляют только микрогематурию и незначительную протеинурию. В этих случаях поставить диагноз помогают данные о недавно перенесенной стрептококковой инфекции, наблюдение за динамикой АД и почечного процесса и результаты дополнительных исследований, включающие определение титра антистрептококковых антител и концентрации компонентов комплекса в сыворотке крови.

Дифференциальную диагностику следует проводить с урологическими заболеваниями с гематурией (мочекаменная болезнь, нефроптоз, опухоли и туберкулез почек, тромбоз почечных вен), обострением хронического гломерулонефрита, острым пиелонефритом, острым тубулоинтерстициальным нефритом (инфекционным, лекарственным), IgA-нефритом (первичным и вторичным), синдромом Альпорта, болезнью тонких базальных мембран, гемолитико-уремическим синдромом [1, 3, 8].

Для проведения дифференциальной диагностики важно тщательно собрать анамнез, выяснить, не было ли ранее отеков, изменений в анализах мочи, повышенного артериального давления. В пользу обострения хронического нефрита свидетельствуют также снижение концентрационной способности почек, изменения на глазном дне.

Иногда вопрос дифференциальной диагностики решается путем длительного наблюдения за ребенком, а в некоторых случаях при длительно сохраняющейся симптоматике необходимо морфологическое исследование — биопсия почки.

Развитие нефротического синдрома или быстро прогрессирующее течение требует исключить другую форму гломерулонефрита, манифестировавшую под маской «острого» [13–15].

Лечение

Лечение больных острым гломерулонефритом проводят в стационаре. В острый период необходимы постельный режим, покой, тепло, способствующие улучшению кровообращения в почках. Расширение режима проводят по мере исчезновения отеков, коррекции гипертензии.

Учитывая связь острого постстрептококкового гломерулонефрита со стрептококковой инфекцией, в дебюте заболевания целесообразно назначать антибиотики из группы пенициллинов (например, защищенные пенициллины), цефалоспорины в течение 10 сут. Антибактериальная терапия показана при развитии острого гломерулонефрита при фарингите, тонзиллите, поражениях кожи, особенно при положительных результатах посевов с зева или при высоких титрах антистрептококковых антител в крови.

Диета

В острый период болезни, особенно при бурном начале с отеками, олигурией и артериальной гипертензией, необходимо резко ограничить потребление хлорида натрия и воды. В период развития олигурии суточное количество потребляемой жидкости рассчитывается по формуле: диурез за предыдущие сутки + потери на перспирацию ($15 \text{ мл}/(\text{кг} \times \text{сут})$ или $400 \text{ мл}/(\text{м}^2 \times \text{сут})$). В дальнейшем количество потребляемой жидкости увеличивается соответственно увеличению диуреза. Бессолевой стол назначается в первую неделю заболевания, а при сохранении олигурии и/или артериальной гипертензии и на более длительный срок. Снижение повышенной концентрации натрия крови — основа патогенетической терапии нефритических отеков и артериальной гипертензии. У большинства больных с нефритическим синдромом понижение концентрации натрия крови, даже при отсутствии другой терапии, приводит к быстрому купированию отеочного и гипертензионного синдромов.

После стойкой нормализации АД и диуреза разрешено добавление соли в пищу из расчета $0,5\text{--}1,0 \text{ г}/\text{сут}$. При благоприятном течении заболевания потребление соли восстанавливается с $4\text{--}5$ недели из расчета $50 \text{ мг}/(\text{кг} \times \text{сут})$.

Убедительных доказательств положительного влияния малобелковой диеты на течение острого гломерулонефрита

не получено. Традиционно принято ограничивать потребление белка из расчета около $1,0 \text{ г}/\text{кг}$ в сутки. Расширение рациона производится преимущественно за счет растительного белка, потребление белков животного происхождения ограничивается в течение $2\text{--}3$ нед. Противопоказаны острые блюда и продукты, содержащие экстрактивные вещества и аллергены; следует избегать продуктов, богатых калием. Общая энергетическая ценность пищи должна соответствовать потребностям ребенка.

Лечение отеочного синдрома

Диуретическая терапия назначается при выраженных отеках, способствует снижению гиперволемии и угрозы развития осложнений. Назначение гидрохлоротиазида эффективно только при нормальной скорости СКФ. Спиринолактон не применяется из-за риска развития гиперкалиемии. Наиболее часто назначается фуросемид, который эффективен даже при сниженной СКФ. Препарат используется в дозе $1,0\text{--}2,0 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки парентерально в $1\text{--}2$ приема; при необходимости доза препарата может быть увеличена. Через несколько дней пациент может быть переведен на пероральный прием препарата. При выраженных отеках, признаках левожелудочковой недостаточности с артериальной гипертензией фуросемид назначается в дозе до $4 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки и более.

Антигипертензивная терапия

Антигипертензивная терапия необходима при гипертензии, не корригируемой режимом и салуретиками. Для лечения используют антагонисты кальция дигидропиридинового ряда: нифедипин ($0,25\text{--}1 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки), амлодипин (6–17 лет: $2,5\text{--}5 \text{ мг}/\text{сут}$), исрадилин, $0,15\text{--}0,8 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки (до $20 \text{ мг}/\text{сут}$) и др.; центральные симпатолитики: метилдопа ($10 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки), моксонидин; кардиоселективные β -адреноблокаторы. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента — эналаприл ($0,1\text{--}0,5 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки), каптоприл ($0,3\text{--}1,5 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки), лизиноприл ($0,07\text{--}0,6 \text{ мг}/\text{кг}$ в сутки) рамиприл, фозиноприл — применяют под контролем за уровнем СКФ и калия крови в сочетании с фуросемидом.

При появлении предвестников почечной эклампсии или отека легких необходим переход на интенсивную инфузионную терапию фуросемидом (до 480 мг в сут) с периферическими вазодилаторами (внутривенно капельно: нитроглицерин или нитропруссид натрия, diazoxid) и альфа-блокаторами (дигидролазин). При отсутствии эффекта с нарастанием гипертензии с энцефалопатией показан перевод в отделение интенсивной терапии с проведением сеансов изолирован-

Таблица 3

Принципы лечения острого постстрептококкового гломерулонефрита	
Направление терапии	Детализация направления
Воздействие на этиологический фактор	Лечение стрептококковой инфекции у больных и их родственников
Лечение ОНС	Нормализация АД Уменьшение отеков Поддержание водно-электролитного баланса
Лечение осложнений	Энцефалопатия Гиперкалиемия (острая почечная недостаточность) Отек легких Острая сердечная недостаточность
Иммуносупрессивная терапия	При присоединившемся нефротическом синдроме При затянувшемся или быстро прогрессирующем течении

ной ультрафильтрации, гемодиализа или интермиттирующей гемофильтрации. Экстракорпоральное удаление жидкости показано также при развитии критической гипергидратации с угрозой острой левожелудочковой недостаточности.

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессивная терапия показана больным с присоединившимся нефротическим синдромом (сохраняющимся более 2 нед), при снижении СКФ без тенденции к возвращению к норме. Для выбора схемы иммуносупрессии обязательно проведение биопсии почки. При нефротическом синдроме с экстракапиллярной пролиферацией в отдельных клубочках применяется преднизолон внутрь в дозе 1–2 мг/кг в сутки. При быстро прогрессирующем остром нефрите с выявлением экстракапиллярных пролиферативных полулуний более чем в 30% клубочков почечного биоптата применяются внутривенные метилпреднизолоновые «пульсы».

Основные принципы лечения острого постстрептококкового гломерулонефрита представлены в табл. 3.

Профилактика и прогноз

Для предупреждения острого гломерулонефрита необходимы своевременная диагностика и адекватная терапия стрептококковых заболеваний, санация очагов хронической инфекции, рациональное проведение профилактических прививок. При наличии хронического тонзиллита и/или аденоидита необходимы консультация оториноларинголога и решение вопроса о необходимости тонзилло- или аденоэктомии [8].

Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими острый постстрептококковый гломерулонефрит, осуществляется в течение 5 лет, а при сохранении малейших изменений в анализах мочи — до перевода во взрослую сеть.

Прогноз острого постстрептококкового гломерулонефрита у детей достаточно бла-

гоприятный. В среднем около 90% детей выздоравливают, у остальных остаточные изменения в моче могут сохраняться длительное время [3, 8]. Прогрессирование острого гломерулонефрита в терминальную хроническую почечную недостаточность у детей отмечается не более чем в 1–2% случаев. Летальный исход регистрируют крайне редко. У ребенка, у которого в течение 1 года после манифестации острого гломерулонефрита сохраняются гипертензия или отеки либо протеинурия выше 1 г/сут, следует исключить хронизацию с помощью стационарного обследования.

У взрослых риск хронизации острого гломерулонефрита с исходом в терминальную хроническую почечную недостаточность почти в 10 раз чаще, чем у детей [2–4, 8].

В настоящее время недостаточно данных о возможности трансформации острого гломерулонефрита в хронический нефрит. Поскольку биопсия почки проводится только при затяжном течении острого гломерулонефрита или развитии нефротического синдрома, в большинстве случаев невозможно судить об эволюции морфологических изменений в клубочках.

Случаи хронизации острого гломерулонефрита регистрируются при инфицировании атипичными штаммами β-гемолитического стрептококка или его другими видами, а также при развитии острого гломерулонефрита вследствие паразитарных инфекций (например, тропической малярии). Эти наблюдения касаются в основном взрослых мужчин, перенесших острый гломерулонефрит в результате эпидемических вспышек. [16, 17]. ■

Литература

1. Нефрология. Учебное пособие для послеуниверситетского образования под ред. Е. М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Острый гломерулонефрит — все ли вопросы решены? От редакции // Клиническая нефрология. 2009. Т. 2. С. 4–9.

3. Хасабов Н. Н., Малоч А. В. Современные представления о гломерулонефритах. В кн.: Нефрология детского возраста (под ред. В. А. Таболина и др.). М.: ИД Медпрактика-М, 2005. С. 306–390.
4. Jankauskiene A., Pundziene B., Vitkevicius R. Postinfectious glomerulonephritis in children in Lithuania during 1995–2004: prevalence and clinical features // Medicina (Kaunas). 2007. Vol. 43. Suppl 1. P. 16–22.
5. Nasr S. H., Markowitz G. S., Stokes M. B. et al. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: experience with 86 adults and review of the literature // Medicine (Baltimore). 2008. Vol. 87. № 1. P. 21–32.
6. Balter S., Benin A., Pinto S. W. et al. Epidemic nephritis in Nova Serrana, Brazil // Lancet. 2000. Vol. 355. № 9217. P. 1776–1780.
7. Francis A. J., Nimmo G. R., Efstratiou A. et al. Investigation of milk-borne Streptococcus zooepidemicus infection associated with glomerulonephritis in Australia // J. Infect. 1993. Vol. 27. № 3. P. 317–23.
8. Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Клиническая нефрология. СПб: Сотис, 1997. 712 с.
9. Yoshizawa N., Oshima S., Sage I. et al. Role of a streptococcal antigen in the pathogenesis of acute poststreptococcal glomerulonephritis. Characterization of the antigen and a proposed mechanism for the disease // J. Immunol. 1992. Vol. 148. № 10. P. 3110–3116.
10. Viera N., Pedraza E. A., Rincon J., Mosquera J. Streptococcal exotoxin B increases interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, interleukin-8 and transforming growth factor beta-1 in leukocytes // Pediatr. Nephrol. 2007. Vol. 22. № 9. P. 1273–1281.
11. Viera N., Pedraza E. A., Rincon J., Mosquera J. Streptococcal zymogen type B induces angiogenesis II in mesangial cells and leukocytes // Pediatr. Nephrol. 2009. Vol. 24. № 5. P. 1005–1011.
12. Gadau J., Peters H., Kastner C. et al. Mechanisms of tubular volume retention in immune-mediated glomerulonephritis // Kidney Int. 2009. Vol. 75. № 7. P. 699–710.
13. Wong W., Morris M. C., Zwi J. Outcome of severe acute post-streptococcal glomerulonephritis in New Zealand children // Pediatr. Nephrol. 2009. Vol. 24. № 5. P. 1021–1026.
14. Raff A., Hebert T., Pullman J., Coco M. Crescentic post-streptococcal glomerulonephritis with nephrotic syndrome in the adult: is aggressive therapy warranted? // Clin. Nephrol. 2005. Vol. 63. № 5. P. 375–380.
15. El-Husseini A. A., Sheashaa H. A., Sabry A. A. et al. Acute postinfectious crescentic glomerulonephritis: clinicopathologic presentation and risk factors // Int. Urol. Nephrol. 2005. Vol. 37. № 3. P. 603–609.
16. Pinto S. W., Sesso R., Vasconcelos E. et al. Follow-up of patients with epidemic poststreptococcal glomerulonephritis // Am. J. Kidney Dis. 2001. Vol. 38. № 2. P. 249–255.
17. Sesso R., Pinto S. W. Five-year follow-up of patients with epidemic glomerulonephritis due to Streptococcus zooepidemicus // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. № 9. P. 1808–1812.

Гемолитико-уремический синдром у детей Оренбургской области

Е. В. Гунькова¹

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Зорин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Проведен анализ структуры и клинико-параклинических показателей 51 случая гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у детей Оренбургской области за период с 2000 г. по 2015 г. Обследованы дети в возрасте от 3 месяцев до 13 лет на момент заболевания. Тяжесть течения заболевания с риском летального исхода и неблагоприятный отдаленный прогноз требуют настороженности врачей всех специальностей, своевременной диагностики ГУС и направления в специализированный стационар для оказания высококвалифицированной помощи.

Ключевые слова: гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, гемоколит, острое почечное повреждение, анурия, заместительная почечная терапия, региональные аспекты, дети.

Abstract. The analysis of the structure and clinical and paraclinical indicators in 51 cases of hemolytic uremic syndrome (HUS) in children in the Orenburg region for the period from 2000 to 2015 was done, the study included children aged 3 months to 13 years old at the time of the disease. The severity of the disease with the risk of death and unfavorable long-term prognosis requires attention of physicians of all expertise, timely diagnosis of HUS and placement to a specialized hospital for the provision of high quality care.

Keywords: hemolytic-uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, hemorrhagic colitis, acute renal injury, anuria, renal replacement therapy, regional aspects, children.

Гемолитико-уремический синдром (ГУС) у детей характеризуется триадой симптомов: микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, острым почечным повреждением (ОПП) [1, 2]. ГУС привлекает внимание специалистов разных специальностей: педиатров, нефрологов, терапевтов, инфекционистов, акушеров-гинекологов, клинических генетиков в связи с тем, что остается основной причиной ОПП в детском возрасте и имеет неблагоприятный прогноз формирования хронической болезни почек (ХБП) у 18% больных [3, 4]. У 25% детей после перенесенного типичного ГУС отмечаются остаточные изменения в виде снижения скорости клубочковой фильтрации, формирования артериальной гипертензии и (или) протеинурии [5]. Несмотря на внедрение новых методов диагностики и лечения ГУС у детей, сохраняется высокий риск летального исхода, особенно при ГУС, ассоциированным с диареей, — 8–12%, при атипичном ГУС до 25% [6–9].

С момента первого описания ГУС были исследованы роль шиготоксина в его инициации, расшифровка его структуры, механизма патологического воздействия шиготоксина на эндотелий сосудов, описаны специфические рецепторы к шиготоксину (глоботриаозилсерамид), выявлена роль системы комплемента в развитии атипичного ГУС, обнаружены мутации в генах, кодирующих белки системы комплемента. По данным С. В. Байко в остром периоде типичного ГУС отмечается снижение уровня С3 фракции комплемента у 80% детей, отражая активацию альтернативного пути системы комплемента [10]. Имеются работы, посвященные роли ингибиторов комплемента в лечении ГУС, генетических аспектах формирования ГУС у детей, опыту трансплантации почек при этой патологии. Современные научно-практические исследования проводятся в отношении изучения избыточной активации системы комплемента, разработки методов диагностики, профилактики и лечения ГУС.

Пересмотрены прежние представления о тромбоцитопенической пурпуре (ТПП). Ранее ГУС и ТПП рассматривали как единое заболевание. В связи с обнаружением и внедрением в педиатрическую практику определения активности про-

теазы ADAMTS 13 эти патологии стали разделять на две отдельные нозологические формы [11, 12]. Опубликованы работы, посвященные изменению активности протеазы ADAMTS 13 при типичном ГУС, выявлен умеренный дефицит активности ADAMTS 13 и прямая корреляционная связь с тяжестью течения типичного ГУС [13].

Внедрены методы выделения основного возбудителя кишечной инфекции, приводящей к инициации ГУС, *E. coli* O157:H7, обнаружение шиготоксина в кале с помощью полимеразной цепной реакции или в сыворотке крови, выявление антител в сыворотке крови к липополисахариду наиболее распространенного в данном регионе серотипа *E. coli*, появились экспресс-методы диагностики шиготоксина в кале. Существуют методы определения активности протеазы ADAMTS 13, уровня основных белков системы комплемента, наличия антител к фактору H, генетическое исследование на выявление мутаций основных белков системы комплемента. Применение этих методов принципиальным образом улучшило диагностику ГУС у детей, в том числе грудного возраста.

Выявление роли системы комплемента в развитии ГУС у детей способствовало разработке и внедрению новых лечебных методов, таких как плазматерапия

¹ Контактная информация:
k_pediatriy@orgma.ru

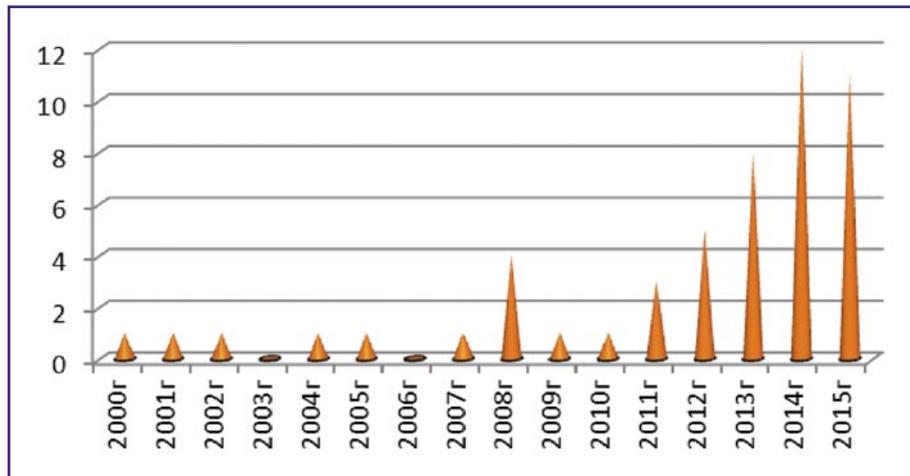


Рис. 1. Ежегодная заболеваемость ГУС у детей Оренбургской области

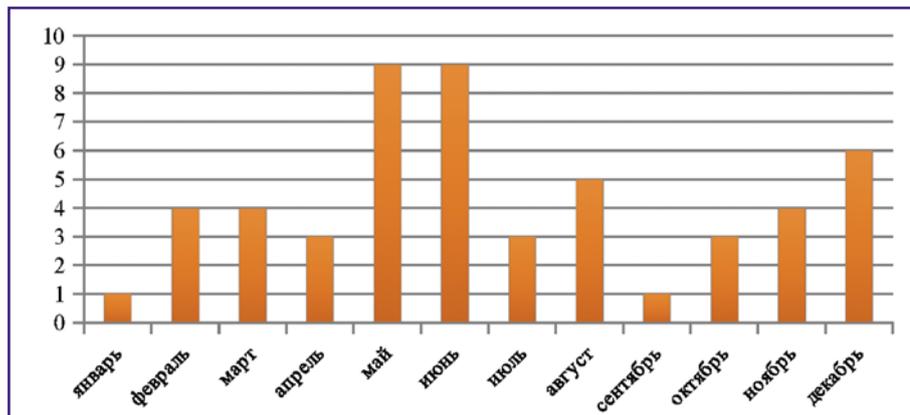


Рис. 2. Сезонные колебания заболеваемости ГУС у детей Оренбургской области

и плазмообмен [14, 15]. Накапливаются данные по эффективному применению ингибитора комплемента — препарата экулизумаб при атипичном ГУС.

Вместе с тем остаются недостаточно изученными причинно-значимые факторы, обуславливающие рост ГУС у детей в последние годы. Отсутствуют сведения о региональных особенностях ГУС у детей. Таким образом, ГУС остается одной из актуальных проблем современной педиатрии и нефрологии.

Материалы и методы исследования

Цель исследования — определить особенности гемолитико-уремического синдрома у детей Оренбургской области. Проведен ретроспективный анализ 51 истории болезни детей, госпитализированных с ГУС в анестезиолого-реанимационное отделение Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Оренбургская областная детская клиническая больница» за период с 2000 г. по 2015 г.

Результаты исследования

По данным госпитализированной заболеваемости за период с 2000 г. по 2015 г. в Оренбургской области зарегистрирован 51 случай ГУС у детей. В структуре заболевания 98% составлял типичный ГУС, у 1 ребенка был зарегистрирован атипичный ГУС. С 2008 г. отмечается ежегодный прирост пациентов с ГУС в Оренбургской области. С 2000 г. по 2007 г. было зарегистрировано 6 случаев ГУС, тогда как за период с 2007 г. по 2015 г. — 45 случаев (рис. 1).

ГУС диагностировался во все сезонные периоды. Пик заболеваемости ежегодно приходится на май и июнь (рис. 2).

В половой структуре заболевания преобладали девочки — 53% (n = 27) по сравнению с мальчиками — 47% (n = 24). В возрастной структуре ГУС преобладали дети грудного и раннего возраста — 82,3% (n = 42) (табл. 1).

При анализе клинических показателей детей с ГУС установлено, что в продромальном периоде развитию заболевания у 98% больных (n = 50) предшествовал синдром диареи, у 40%

Таблица 1
Возрастная характеристика детей с ГУС в Оренбургской области

Возраст	Количество больных	
	Абс.	%
До 1 года	9	17,60
1–3 года	33	64,70
3–5 лет	2	3,9
5–10 лет	2	3,90
10–15 лет	5	9,80

Таблица 2
Длительность олигурической стадии ОПП у детей с ГУС

Олигурия	Количество детей	
	Абс.	%
До 7 дней	18	56,2
7–14 дней	8	25
14–21 день	2	6,25
21–28 дней	2	6,25
Более 28 дней	1	3,1

Таблица 3
Длительность анурической стадии ОПП у детей с ГУС

Анурия	Количество детей	
	Абс.	%
До 7 дней	4	21
7–14 дней	11	57,9
14–21 день	3	15,7
21–28 дней	0	0
Более 28 дней	1	5,3

из них развился гемоколит (n = 20). У 70,6% детей (n = 36) отмечалась рвота, у 62,7% детей (n = 32) повышение температуры тела. В 60% случаев (n = 31) наблюдался абдоминальный болевой синдром.

Клинические признаки в период разгара ГУС характеризовались классической триадой: неиммунная гемолитическая анемия (с присутствием в мазке крови шизоцитов), тромбоцитопения, ОПП. В большинстве случаев анемия носила тяжелый характер с симптомами гипоксемии, что в 90% случаев (n = 46) требовало переливания эритроцитарной массы. У 100% пациентов диагностировался отечный синдром различной степени выраженности: от пастозности век до генерализованных отеков.

Степень повреждения почек у детей с ГУС была различной: в 62,8% случаев развилась олигурическая стадия ОПП (n = 32), а в 37,2% наступала анурическая стадия ОПП (n = 19).

Динамика купирования олигурии представлена в табл. 2. Более чем

Таблица 4

Заместительная почечная терапия у детей с ГУС в Оренбургской области

Без заместительной почечной терапии	Заместительная почечная терапия, n = 39			
	Гемодиализ (ГД)	Перитонеальный диализ (ПД)	ГД + ПД	Плазмаферез + гемодиализ
N = 12	N = 22	N = 2	N = 13	N = 2
23,5%	56,4%	5,1%	33,3%	5,1%

в половине случаев (56,2%) (n = 18) олигурия купировалась в течение 7 дней. Длительность олигурии до 2 недель наблюдалась у 1/4 детей (n = 8). У 1 ребенка (3,1%) олигурическая стадия ОПП длилась более 1 месяца. Динамика купирования стадии анурии ОПП представлена в табл. 3. Более чем у половины детей анурия купировалась в течение второй недели ОПП. У 21% детей (n = 4) длительность анурии составила до 7 дней. У 1 ребенка (5,3%) анурия длилась более 1 месяца.

В разгар ГУС у пациентов наблюдались экстраренальные синдромы: поражение желудочно-кишечного тракта, центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной системы, системы гемостаза, синдром интоксикации.

Наиболее частыми клиническими проявлениями поражения нервной системы были: нарушения сознания у 32,4% детей (n = 16), судороги у 23,5% детей (n = 12), острое нарушение мозгового кровообращения по данным магнитно-резонансной томографии (n = 3).

Поражение гастроэнтеринальной системы проявлялось повреждением печени (60%) (n = 31) в виде гепатомегалии, повышения уровня АСТ, АЛТ. У одного ребенка по данным аутопсии развился панкреонекроз, клинически проявлявшийся некупируемой гипергликемией. У одного ребенка по данным эзофагогастродуоденоскопии обнаружены эрозии пищевода.

Поражение сердечно-сосудистой системы проявлялось синдромом артериальной гипертензии в 33,3% случаев (n = 17). Артериальная гипертензия купировалась совместно с ОПП, что, вероятно, связано с явлениями гипергидратации в разгар заболевания.

У 8 детей (15,7%) на фоне общего тяжелого состояния развилась тяжелая дыхательная недостаточность, требовавшая проведения искусственной вентиляции легких.

Проявления нарушения гемостаза варьировались от незначительного кожного геморрагического синдрома до системных кровотечений. У 19 пациентов (37,2%) ГУС осложнился синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Развитие ОПП у большинства детей с ГУС (76,5%) (n = 39) требовало проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) (табл. 4). У 12 (23,5%) детей ОПП купировалось без ЗПТ. Более чем в половине случаев был осуществлен гемодиализ. На втором месте по частоте применения было сочетание гемо- и перитонеального диализа. Двоим детям был проведен только перитонеальный диализ. В 2 случаях совместно с гемодиализом применен плазмаферез.

Летальность от ГУС в Оренбургской области за период с 2000 г. по 2015 г. составила 11,8% (6 детей).

Обсуждение

В Оренбургской области за период с 2000 г. по 2015 г. наблюдается рост заболеваемости ГУС у детей преимущественно грудного и раннего возраста. В клинической картине преобладает ГУС с тяжелой клиникой ОПП, требующей проведения заместительной почечной терапии. Экстраренальные повреждения чаще ассоциировались с вовлечением желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы. Таким образом, тяжесть течения заболевания с риском развития летального исхода и неблагоприятным отдаленным прогнозом требует осторожности врачей всех специальностей, ранней диагностики ГУС с направлением пациентов в специализированный стационар для оказания высококвалифицированной медицинской помощи. ■

Литература

- Gasser C., Gautier E., Steck A., Siebenman R., Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia // *Schweiz Med Wochenschr.* 1955. № 85. P. 905–909.
- Ruggenti P., Noris M., Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Kidney Int.* 2001. № 60. P. 831–846.
- Siegler R. L. The hemolytic uremic syndrome // *Pediatr Clin North Am.* 1995. V. 42. № 6. P. 1505–1529.
- Scheiring J., Andreoli S. P., Zimmerhackl L. B. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremia syndrome (HUS) // *Pediatr*

- Nephrol.* 2008. № 23. P. 1749–1760.
- Spinale J. M., Ruebner R. L., Copelovitch L., Kaplan S. Long-term outcomes of Shiga toxin hemolytic uremic syndrome // *Pediatric Nephrology.* 2013. V. 28. № 11. P. 2097–2105.
- Гемолитико-уремический синдром как ведущая причина острой почечной недостаточности у детей раннего возраста // *Нефрология и диализ.* 2000. № 4 (2). С. 317–321.
- Garg A. X., Suri R. S., Barrowman N., Rehman F., Matsell D., Rosas-Arellano M. P., Salvadori M., Haynes R. B., Clark W. F. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *JAMA.* 2003. V. 290. № 10. P. 1360–1370.
- Noris M., Giuseppe R. Atypical hemolytic uremic syndrome // *N Engl J Med.* 2009. № 361. P. 1676–1687.
- George J. N., Nester C. M. Syndromes of thrombotic microangiopathy // *N Engl J Med.* 2014. № 371. P. 654–666.
- Байко С. В., Сукало А. В., Кильчевская Е. В., Бегун А. Н. Динамика изменений уровней белков системы комплемента С3 и С4, витамина Д у детей с постдиарейным ГУС // *Российский вестник перинатологии и педиатрии. Тезисы XIV российского конгресса «инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием.* 2015. № 4. С. 199–200.
- Fujikawa K. et al. Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family // *Blood.* 2001. V. 98. № 6. P. 1662–1666.
- Zheng X. et al. Structure of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13), a metalloprotease involved in thrombotic thrombocytopenic purpura // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 44. P. 41059–41063.
- Орлова О. М., Эмирова Х. М., Толстова Е. М., Панкратенко Т. Е., Абасеева Т. Ю., Музуров А. Л., Бузов А. А., Авдонин П. В. Умеренный дефицит активности ADAMTS 13 — фактор риска микроциркуляторных тромбозов при гемолитико-уремическом синдроме, ассоциированным с SHIGA-toxin-продуцирующей *E. coli* (STEC-ГУС) / Мультидисциплинарность и дифференциация направлений современной нефрологии: материалы 4-го Конгресса Ассоциации нефрологов новых независимых государств 29–30 сентября 2016. Минск: СтроймедиаПроект, 2016. С. 109–110.
- Dundas S., Murphy J., Soutar R. L. et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire Escherichia coli O157: H7 outbreak // *Lancet.* 1999. № 354. P. 1327–1330.
- Tsai H. M. Is severe deficiency of ADAMTS-13 specific for thrombotic thrombocytopenic purpura? Yes. // *J. Thromb. Haemost.* 2003. № 1. P. 625–631.

Мониторинг внутрибольничной инфекции в акушерском стационаре

В. Н. Кузьмин, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Статья посвящена совершенствованию системы эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями и оптимизации санитарно-противоэпидемических мероприятий. В задачи исследования входили организация раннего выявления послеродовых гнойно-септических инфекций у женщин и новорожденных, профилактика их инфицирования и предотвращение их реализации в манифестацию инфекционного процесса.

Ключевые слова: послеродовые гнойно-септические инфекции, диагностика, профилактика, мониторинг.

Abstract. The article is dedicated to improvement of epidemiologic supervision system for intrahospital infections and optimization of sanitary and anti-epidemic measures. The objectives of the study included organization of early identification of post-partum purulent septic infections in women and the newborns, prevention of their infection and progression into manifestation of infectious process.

Keywords: post-partum purulent septic infections, diagnostics, prevention, monitoring.

Одним из основных направлений деятельности здравоохранения ВОЗ признает создание и укрепление системы повышения безопасности пациентов и улучшение качества медицинской помощи. Одним из критериев качества оказания медицинской помощи является показатель заболеваемости внутрибольничными инфекциями (ВБИ).

Актуальность ее определяется слабым знанием специалистов практического здравоохранения реальной заболеваемости ВБИ в стационарах, что обусловлено сложностью их учета и недостаточностью проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, а также наносимым ими значительным экономическим ущербом.

Проблема ВБИ актуальна для здравоохранения всех стран в связи с высоким уровнем заболеваемости и летальности, а также значительным социально-экономическим ущербом, причиняемым ими. Заболеваемость ВБИ в РФ на протяжении последних лет обнаруживает тенденцию к росту. Причинами роста заболеваемости являются создание крупных больничных комплексов, где концентри-

руется большое число ослабленных лиц; увеличение числа инвазивных диагностических и лечебных процедур; использование сложного медицинского оборудования, стерилизация которого сопряжена с большими трудностями; формирование госпитальных штаммов, обладающих устойчивостью к лекарственным препаратам и дезинфектантам; увеличение в популяции групп повышенного риска: недоношенных детей, больных хроническими заболеваниями; демографические сдвиги в обществе (увеличение удельного веса лиц старших возрастных групп); снижение неспецифических защитных сил организма в связи с неблагоприятными экологическими условиями.

Важность решения проблемы ВБИ обуславливает необходимость проведения в ЛПУ комплекса целенаправленных профилактических и противоэпидемических мероприятий, скоординированных в масштабах отдельных регионов и страны в целом.

Целью нашего исследования послужила организация эффективной лабораторной диагностики внутрибольничных инфекций, совершенствование системы эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями и оптимизация санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий. В задачи

исследования входили организация раннего выявления послеродовых гнойно-септических инфекций (ГСИ) у женщин и новорожденных, профилактика их инфицирования и предотвращения их реализации в манифестацию инфекционного процесса, в том числе путем оптимизации микробиологического мониторинга в части активного поиска внутрибольничных штаммов и совершенствования лабораторных методов диагностики случаев гнойно-септических инфекций.

Материал и методы исследования

Наши исследования проводились на базе акушерского стационара ГКБ № 15 им. О.М.Филатова г. Москвы и включали ретроспективный анализ историй родов и индивидуальных карт развития новорожденных за 2010–2014 гг. и проспективный материал за 2015 г. и первую половину 2016 г.

За анализируемый период проспективных исследований (с января 2015 г. по июнь 2016 г.) в акушерском стационаре было родоразрешено 11 846 пациенток. В микробиологическом мониторинге участвовало 6253 беременных, родильниц и новорожденных. Всего было идентифицировано 2019 штаммов микроорганизмов, изучена их чувствительность

к антибиотикам. Проведен анализ результатов бактериологических исследований объектов больничной среды ($n = 1218$). Выделено 184 штамма микроорганизмов, изучена их чувствительность к антибиотикам.

С января 2015 г. по июнь 2016 г. в акушерском стационаре проводился микробиологический мониторинг материала от здоровых родильниц и новорожденных. Это позволило нам изучить степень и характер микробной обсемененности пациентов, провести углубленное изучение госпитальных штаммов.

Бактериологическое обследование родильниц (посев из цервикального канала) проводилось в день выписки из родильного дома. Обследование новорожденных (посевы с околососковой зоны) проводилось до первичной обработки после рождения и в день выписки.

Акушерский стационар (на 180 коек) в составе многопрофильной больницы является специализированным для пациенток с осложненным акушерско-гинекологическим анамнезом и экстрагенитальной патологией (сердечно-сосудистые заболевания, пороки сердца, патология глаз, заболевания печени, почек и другие нозологические формы). В специализированном акушерском стационаре концентрируются группы риска возникновения ВБИ среди родильниц:

- с сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- с хроническими соматическими и инфекционными заболеваниями;
- с иммунодефицитными состояниями;
- с болезнями мочеполовой системы, в том числе кольпитами;
- с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (инфекционные осложнения предыдущей беременности, привычное невынашивание и др.);
- после оперативного родоразрешения (кесарево сечения);
- с кровотечениями в послеродовом периоде и другие.

Группы риска возникновения ВБИ среди новорожденных детей:

- недоношенные;
- родившиеся у матерей с хроническими соматическими и инфекционными заболеваниями или перенесших острое инфекционное заболевание во время беременности;

- после оперативного родоразрешения;
- с хронической внутриутробной гипоксией и асфиксией в родах;
- при проведении искусственной вентилиции легких.

По сути, данный акушерский стационар является коллектором, где родоразрешаются беременные, относящиеся к группе высокого риска. Здесь оказывается стационарная высококвалифицированная помощь беременным высокого перинатального и акушерского риска и их детям. Реализуются лечебные мероприятия по антенатальной охране плода и рациональное родоразрешение женщин групп высокого риска, оказывается интенсивная и реанимационная помощь беременным, роженицам, родильницам и их новорожденным детям.

Осуществлялся учет всех случаев ГСИ новорожденных, возникших в течение первых 28 суток жизни, и всех случаев ГСИ родильниц в течение 42 суток послеродового периода. При определении случая внутрибольничной инфекции нами использовались критерии, изложенные в рекомендациях «Определение внутрибольничных инфекций» Центра по контролю заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), принятых во многих государствах мира. Были определены частота, структура и динамика ГСИ родильниц и новорожденных. Для углубленного дифференцированного изучения проявлений эпидемиологического процесса ГСИ учитывалась степень зрелости новорожденного. В качестве первичных материалов использованы истории родов и индивидуальные карты развития новорожденных.

При проведении ретроспективного эпидемиологического анализа использовались следующие технологии:

- автономное рассмотрение эпидемиологического процесса в группе доношенных и недоношенных детей, показавшее не только существенную разницу в уровнях заболеваемости, но и другие особенности эпидемиологии ГСИ;
- принятие за основу даты рождения, а не даты заболевания, что позволило более точно выявить эпидемиологические связи и условия, активизирующие эпидемиологический процесс;

- выделение группы «сочетанных» форм, позволяющее своевременно уловить ухудшение эпидемиологической ситуации в родильном доме;
- учет всех форм локализованной гнойной инфекции, а не первой или самой тяжелой, что позволило выйти на более достоверный уровень заболеваемости отдельными нозологическими формами;
- проведение анализа уровня структуры локализованной гнойной инфекции (ЛГИ), исходя не из числа заболевших, а из количества зарегистрированных нозологических форм;
- анализ сроков возникновения различных нозоформ по дням жизни (послеродового периода), позволяющий получить более полную характеристику эпидемиологического процесса, установить продолжительность инкубационного периода ГСИ.

Особое место в эпидемиологическом надзоре занимал микробиологический мониторинг, подходы к которому постоянно корректировались и совершенствовались. Были отменены рутинные исследования больничной среды после дезинфекции объектов, определены территории риска и эпидемиологически значимые точки в разрезе подразделений, исследования проводились в периоды перегрузки родильного дома, повышенной заболеваемости ГСИ родильниц и новорожденных.

Лабораторные исследования проводились в аккредитованной микробиологической лаборатории в соответствии с методиками измерений, описанными в нормативных документах.

Для специфической идентификации возбудителей инфекции применяли иммунологические тесты (реакции агглютинации, латексагглютинации, преципитации и ионно-химического травления (ИХТ), проводимые с групповой антисывороткой), а также молекулярно-генетические методы (ДНК-зондирование, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и др.), которые позволяли диагностировать инфекцию быстрее культурального метода и проверять корректность отрицательных результатов других методов диагностики инфекции. Активно использовали бесприборные иммунохроматографические и молекулярно-генетические тест-системы для ускоренного выявления

спектра возбудителей инфекции. Видовая идентификация выделенных микроорганизмов осуществлялась на основании изучения их биохимических, культуральных и антигенных свойств применяемых в клинико-бактериологических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Также проводилось определение чувствительности и резистентности к антибиотикам выделенных бактерий из рода *Staphylococcus*, семейства *Enterobacteriaceae*, грамотрицательной неферментирующей флоры и бактерий *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp. К числу госпитальных были отнесены штаммы микроорганизмов, полирезистентные к 4–6 базовым антибиотикам, дезинфектантам и антисептикам.

Применение единых методических подходов обеспечило сопоставимость материалов и высокую диагностическую ценность информации.

Результаты и обсуждение

По данным ретроспективного анализа за период 2010–2014 гг. у родильниц было зарегистрировано 248 случаев гнойно-септической инфекции, в том числе 146 у родильниц после родоразрешения естественным путем и 102 после оперативных родов. Сочетанные формы гнойно-септической инфекции не регистрировались. В структуре ГСИ родильниц преобладали эндометриты — от 13,7% в 2010 г. до 8,0% в 2014 г., при среднемноголетнем показателе — 11,6%. В единичных случаях отмечались: параметрит после кесарева сечения, расхождение швов на промежности, нагноение послеоперационной раны. Среднемноголетние показатели заболеваемости этими нозологическими формами составляли 0,2%. Регистрировались перитонит, нагноение гематомы и инфильтрат послеоперационного шва, среднемноголетние показатели заболеваемости составляли 0,1%.

Но структура заболеваемости, описанная подобным образом, не отражает истинного положения дел. Принципиально важным является изучение заболеваемости каждой из нозологических форм автономно в группе родильниц после естественных родов и операции кесарева сечения и расчет показателей заболеваемости каждой из нозологических форм соответственно на 1000 родов и 1000 опе-

ративных родоразрешений. В структуре ГСИ преобладали эндометриты после кесарева сечения. Сравнительный анализ выявил различия в уровнях заболеваемости родильниц при родоразрешении — оперативным 18,5% и естественным путем 16,4% ($p > 0,05$).

Заболеваемость новорожденных по данным ретроспективного анализа (2010–2014 гг.) составила от 17,1% до 15,5% в виде омфалита, поражения кожи (везикулопустулез, пиодермия, псевдофурункулез, стрептодермия, паронихий), поражения подкожно-жировой клетчатки (мастит, флегмона, лимфаденит, инфильтрат, фурункулез, панариций, абсцесс волосистой части головы), поражения глаз (конъюнктивит, дакриоцистит), инфекции мочевыводящих путей (пиелонефрит, вульвит).

За анализируемый период проспективных исследований (2015 г. — первая половина 2016 гг.) в акушерском стационаре было родоразрешено 11 846 пациенток, что позволило оценить, разработать, научно обосновать и внедрить модель системы профилактики внутрибольничной инфекции в многопрофильном клиническом стационаре. Основываясь на результатах ретроспективных эпидемиологических исследований, на данном этапе были использованы оптимизированные методы и сроки лабораторного скрининга внутрибольничной инфекции, подходы к антибиотикопрофилактике и терапии. В качестве одного из элементов блока управления системы эпидемиологического контроля в акушерском стационаре использовались технологии родовспоможения, ориентированного на участие семьи: индивидуальные родильные залы, партнерские роды и посещение пациентов родственниками. Все послеродовые палаты переведены на режим совместного пребывания, выполнение всех манипуляций новорожденным в присутствии матерей в палатах совместного пребывания, возможность общения матери и ребенка в палатах реанимации и интенсивной терапии новорожденных, свободный режим грудного вскармливания. Санация влагалища проводилась только по показаниям: вагинозы, длительный безводный период, ручное обследование поло-

сти матки. Было ограничено число вагинальных осмотров женщин во время и после родов. Активное внедрение новых технологий показало свою эффективность, так как способствовало снижению гнойно-септической заболеваемости у новорожденных с 1,2% в 2015 г. до 0,9% в 2016 г.

В период 2015–2016 гг. с целью изучения характера и степени микробной обсемененности пациентов проводились бактериологические обследования новорожденных сразу после рождения и перед выпиской из акушерского стационара, родильниц перед выпиской. В микробиологическом мониторинге было 6253 беременных, родильниц и их новорожденных. Всего было идентифицировано 2019 штаммов микроорганизмов, изучена их чувствительность к антибиотикам. Проведен анализ результатов бактериологических исследований объектов больничной среды ($n = 1218$). Выделено 184 штамма микроорганизмов, изучена их чувствительность к антибиотикам.

Особое внимание мы уделили исследованию картины внутрибольничной инфекции в специализированном акушерском стационаре для пациенток группы высокого риска по экстрагенитальной патологии. В акушерских стационарах данного типа из-за более высокой концентрации групп повышенного риска (родильницы после оперативного родоразрешения и дети, родившиеся раньше срока) эпидемический процесс отличается высокой интенсивностью, по сравнению с обычными родильными домами.

При проведении микробного скрининга и обследовании 6253 беременных и их новорожденных отмечались положительные высевы у 5172 (82,7%). Было выделено 9227 микроорганизмов, 2161 монокультура и 3008 ассоциаций. Были идентифицированы коагулонегативный стафилококк у 22%, *Lactobacillus* spp. (20,0%), *Enterococcus faecalis* (19,2%), *Esherichia coli* (9,2%), *Candida albicans* (7,7%), *Streptococcus agalactiae* (6,5%), *Corynebacterium* spp. (3,4%), *Staphylococcus aureus* (3,2%).

При этом темп снижения уровня заболеваемости ГСИ родильниц после естественных родов отличался более высокой интенсивностью: —12,7% по сравнению с темпом снижения уров-

ня заболеваемости у родильниц после оперативных родов — 3,8%. В структуре заболеваемости у доношенных и недоношенных детей имели место существенные отличия. У недоношенных детей в структуре ВБИ доминировали пневмонии (12,2%, Тсн. = -20,3%) и некротизирующие энтероколиты (9,9%, Тпр. = +54,1%). У доношенных детей преобладали заболевания глаз (7,0%, Тсн. = -32,2%) и кожи (4,0%, Тсн. = -15,7%). Генерализация гнойно-воспалительного процесса у преждевременно родившихся детей происходила в 5,5 раз чаще ($p < 0,001$). У доношенных новорожденных детей наибольшее количество осложнений возникало на 6–10 сутки жизни (46,3%). У недоношенных детей эпидемический процесс развивался интенсивнее и основная часть осложнений (76,8%) приходилась на первую пятидневку жизни.

В целом за период наблюдения (2015–2016 гг.) в акушерском стационаре отмечалась стабилизация показателей заболеваемости ГСИ новорожденных: темп снижения — 7,3% ($p < 0,001$) и родильниц: темп снижения — 8,8% ($p < 0,001$).

Эпидемиологически ценная информация получена при анализе распределения гнойно-септических инфекций по срокам их возникновения в первые 28 дней жизни новорожденных и 42 суток послеродового периода у женщин. Преобладающее количество осложнений у родильниц (31,4% и 31,0%) возникало на 6–10 и 11–15 сутки послеродового периода соответственно. На первую пятидневку послеродового периода приходилось 9,3% осложнений.

Анализ сроков ГСИ у новорожденных показал, что практически половина осложнений у них возникала на 6–10 сутки жизни (49,6%). В первые пять суток и на 11–15 сутки возникало по 20,1% и 21,3% осложнений соответственно. Нами установлено, что у недоношенных детей эпидемический процесс развивался интенсивнее и основная часть осложнений пришлась на первую пятидневку жизни (76,8%).

ГСИ новорожденных характеризовались полиморфизмом клинических проявлений и разнообразием локализации патологического процесса. Среди детей с локализованной гной-

ной инфекцией встречались больные (4,7%), у которых одновременно имели место более двух локализаций патологического процесса. Было установлено, что сочетание нескольких очагов инфекции гораздо чаще встречалось у недоношенных детей — 4,8% от числа заболевших, против 0,1% у доношенных новорожденных. Удельный вес этих детей в структуре ЛГИ являлся чувствительным индикатором интенсивности эпидемического процесса в родильном доме и одним из важных критериев, характеризующих степень эпидемиологического благополучия (неблагополучия) акушерского стационара.

Выявление «ведущей» нозологической формы в акушерском стационаре обнаруживало наиболее «слабые места» в реализации важнейших медицинских технологий ухода и содержания новорожденных. Ведущей формой ГСИ новорожденных являлся конъюнктивит. Но у недоношенных детей показатель заболеваемости конъюнктивитами составлял 32,2%, а у доношенных 7,0% ($p < 0,001$). Структура заболеваемости у доношенных и недоношенных новорожденных имела существенные отличия ($p < 0,001$). Так, у недоношенных детей доминировали пневмонии (среднемолоетний показатель 11,3%), некротизирующие энтероколиты (11,3%), омфалиты (9,6%). У доношенных новорожденных — поражения кожи (4,0%) и подкожно-жировой клетчатки (2,2%). Генерализация гнойно-воспалительного процесса у преждевременно родившихся детей происходила в 5,5 раз чаще ($p < 0,001$).

Изучалась эпидемиологическая эффективность различных форм пребывания матери и ребенка в родильном доме. Из 11 846 родоразрешенных пациенток, включенных в проспективный анализ, 41,9% находились на «истинном совместном пребывании» (сразу из родильного зала), 36,2% пациенток — на «отсроченном совместном пребывании» (с 2–4-дневного послеродового периода) и 21,9% — на раздельном пребывании с детьми. Оценивался относительный риск возникновения осложнений внутрибольничной инфекции у родильниц при различных формах пребывания в специализированном акушерском стационаре. Углубленное изучение показателей заболеваемости ГСИ ново-

рожденных с различными формами пребывания выявило существенную разницу. Так, реже всего заболевали новорожденные, находившиеся на совместном пребывании с матерью из родильного зала (8,9%), наиболее часто ГСИ возникали у новорожденных после раздельного пребывания с матерью (36,3%). Показатель заболеваемости среди новорожденных, находившихся на совместном пребывании с матерью со 2–4 суток жизни, составлял 14,1%.

Эпидемиологически ценная информация была получена при анализе распределения ГСИ по срокам их возникновения. У детей, находившихся на раздельном пребывании с матерью, клинические признаки инфекции появлялись преимущественно в течение первых 10 дней жизни (27,1% первая и 55,9% вторая пятидневка). В то же время новорожденные после совместного пребывания болели преимущественно на 6–10 сутки жизни — 32,4% и на 11–15 сутки — 30,9%.

В структуре гнойно-септической инфекции у новорожденных с «истинным совместным пребыванием» преобладали конъюнктивиты — 65,6%. У детей после «отсроченного совместного пребывания» доминировали заболевания кожи и подкожно-жировой клетчатки — 53,3%. У новорожденных после раздельного пребывания с матерью наиболее часто возникали пневмонии — 48,5% и некротизирующие энтероколиты — 26,2%.

Поэтому важным шагом в профилактике осложнений у новорожденных является профилактическое назначение антибиотиков в случае выявления возбудителя у женщин.

Широкое и повсеместное распространение *S. agalactiae* и других возбудителей среди населения создает постоянную угрозу заражения новорожденных и грудных детей, у которых данная инфекция протекает тяжело и нередко завершается летальным исходом, что диктует необходимость профилактики их заражения. В настоящее время оптимальным является назначение антибактериальной терапии у беременных, а не у новорожденных.

С целью профилактического назначения антибиотиков беременным, относящимся к группе повышенного риска, в некоторых странах (например,

Великобритании) на фоне стабильно низкой инцидентности ранней формы болезни детей плановый скрининг инфекции *S. agalactiae* у беременных женщин не проводят (преимущественно по экономическим соображениям), а назначают с профилактической целью антибиотики женщинам всех групп риска передачи инфекции детям. Однако в 23–70% случаев ранней формы болезни новорожденных, по данным разных авторов, их матери не относятся к основным группам риска, что делает бесскрининговую выборочную антибиотикотерапию беременных недостаточно эффективной.

Значительно надежнее система профилактики заражения новорожденных, основанная на назначении антибиотиков женщинам, у которых на 35–37 нед плодношения установили колонизацию влагалища и/или прямой кишки *S. agalactiae* либо обнаружили бактерию в моче в титре 10^4 КОЕ/мл (как в моно-, так и смешанных культурах) на любой стадии плодношения, а также тем, которым бактериологические исследования не проводили, но которые относятся к основным группам риска. Для женщин, которым запланировано кесарево сечение, не делают исключения из-за возможности преждевременных родов и нарушения целостности плодных оболочек.

Вследствие вариабельности продолжительности родов рекомендовали начинать внутривенно вводить антибиотики беременным женщинам не позднее чем за 4 ч до предполагаемого времени рождения ребенка. Антибиотиками выбора служат пенициллин G (начальная доза — 5 млн ЕД, последующие — 2,5–3,0 млн ЕД) и ампициллин (начальная доза — 2 г, последующие — 1 г) — их вводят с интервалом в 4 ч до окончания родов. Предпочтение следует отдавать пенициллину G вследствие его более узкого спектра активности и, соответственно, меньшего селективного воздействия на бактерии, способные проявлять резистентность к пенициллинам.

Женщинам с повышенной чувствительностью к пенициллинам применяют цефазолин (начальная доза — 2 г, последующие — 1 г с интервалом в 8 ч). Из-за глобального роста резистентности *S. agalactiae* к макролидам

их перестали применять для эмпирической профилактической обработки беременных. В ситуациях, когда отсутствует возможность применения других антибиотиков, пользуются линкомицином (по 600 мг каждые 8 ч) или клиндамицином (по 900 мг каждые 8 ч) при условии чувствительности к ним колонизирующего родовые пути штамма *S. agalactiae*. В аналогичной ситуации, но при отсутствии возможности оценки чувствительности агента к макролидам прибегают к резервному антибиотику — ванкомицину, который вводят внутривенно в дозе 1 г с интервалом в 12 ч до окончания родов.

При преждевременных родах придерживались аналогичной тактики. Исследуют влагалищные мазки в ИХТ или ПЦР в реальном времени, получив отрицательный результат, высевают вагинально-ректальные мазки на питательные среды, одновременно начиная антибиотикотерапию. Проводили до завершения родов либо при получении отрицательного результата бактериологического исследования. При хориоамнионите применяли антибиотики широкого спектра действия, активные в отношении *S. agalactiae*. Если беременность пролонгирована на срок, превышающий 5 нед, то по достижении 35–37-недельного периода плодношения или в начале родов теми же методами повторно исключают наличие инфекции в начале родов. Отрицательный результат повторного бактериологического исследования служит основанием для прекращения антибиотикотерапии, а при получении положительного результата или невозможности своевременного завершения анализа антибиотиками применяют до окончания родов.

При преждевременном отхождении плодных вод порядок применения антибиотиков такой же, как в случае преждевременных родов, с той лишь разницей, что при затяжных родах их продолжают регулярно вводить вплоть до рождения детей.

В ситуациях, когда специфическая диагностика инфекции неосуществима, клиницист принимает решение о необходимости применения роженицам антибиотиков на основании анализа данных анамнеза о наличии факторов риска заражения детей.

Заключение и выводы

Проведенное исследование показало, что ВБИ у родильниц и новорожденных в специализированных акушерских стационарах представляют собой серьезную проблему, требующую пристального внимания. Имеется ряд особенностей эпидемиологической характеристики ВБИ родильниц и новорожденных в специализированном акушерском стационаре, которые удалось более четко отразить в рамках настоящего исследования.

На основании анализа эпидемиологического состояния специализированного родильного дома нами были разработаны и представлены предвестники эпидемиологического неблагополучия, характерные для стационаров данного типа. К ним следует относить:

- увеличение уровня заболеваемости ВБИ родильниц и новорожденных, в том числе среди контингентов, не относящихся к группе риска (доношенные новорожденные после совместного пребывания с матерью и родильницы после естественных родов);
- появление или увеличение сочетанных форм ГСИ, преобладание одной из клинических форм в структуре заболеваемости новорожденных или родильниц, появление генерализованных форм;
- изменение в соотношении легких и тяжелых форм в сторону увеличения последних;
- возникновение двух и более случаев заболеваний, связанных между собой;
- укорочение сроков возникновения ВБИ, появление клинических признаков до выписки из родильного дома;
- рост заболеваемости гнойно-воспалительными и другими инфекционными заболеваниями среди медицинского персонала;
- возрастание диагнозов «внутриутробная инфекция»;
- изменение этиологической структуры ГСИ, выделение преимущественно одного возбудителя;
- увеличение уровня микробной обсемененности здоровых родильниц и новорожденных госпитальными штаммами микрофлоры (более 30,0% от количества проведенных исследований);
- повышение интенсивности циркуляции микрофлоры в эпидемиоло-

гически значимых подразделениях родильного дома и на объектах риска;

- увеличение частоты назначения родильницам антибиотиков, переводов из физиологического отделения в обсервационное отделение, лихорадок неясного генеза, доклинических нозологических форм (лохиометра, субинволюция матки, лактостаз);
- увеличение кратности влажных осмотров родильниц, использования антисептиков для санации влажной, обработки послеоперационных швов и грудных желез;
- увеличение кратности обработки глаз и кожных покровов новорожденных;
- снижение числа новорожденных на совместном пребывании с матерью, ранней выписки пациентов из родильного дома.

Своевременное выявление предвестников неблагополучия позволяет оперативно провести необходимые мероприятия для предотвращения дальнейшего осложнения эпидемиологической ситуации. При невозможности устранения факторов и предвестников эпидемиологического неблагополучия необходимо ставить вопрос о внеплановом закрытии акушерского стационара.

Таким образом, изучение эпидемиологической характеристики внутрибольничных гнойно-септических инфекций родильниц и новорожденных, использование единых методических подходов при анализе заболеваемости обеспечило сопоставимость полученных результатов на протяжении всего периода наблюдения, позволило получить реальное представление об уровне и структуре ГСИ, выявить особенности ГСИ доношенных и недоношенных детей и пациенток с различными методами родоразрешения, оценить влияние на эпидемический процесс ВБИ различных форм пребывания пациентов в акушерском стационаре. ■

Литература

1. Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в акушерских отделениях и стационарах. Клинико-организационное руководство / Под. ред. Брико Н. И. М., 2013, 192 с.
2. Стратегия и тактика рационального применения antimicrobных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство Престо, 2014. 121 с.
3. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И., Брусина Е. Б., Зуева Л. П., Ковалишена О. В., Стасенко В. Л., Тутельян А. В., Фельдблюм И. В., Шкарик В. В. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1. С. 4–7.
4. Кузин А. А. Обоснование санитарно-гигиенических мероприятий в системе профилактики госпитальных гнойно-септических инфекций // Гигиена и санитария. 2011. № 1. С. 42–44.
5. Покровский В. И. Внутрибольничные инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 1. С. 4–7.
6. Покровский В. И. Терминологические аспекты инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. № 5. С. 122–125.
7. Яковлев С. В. Обоснование антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами // Клиническая фармакология и терапия. 2011. Т. 20, № 2. С. 24–34.
8. Capanna F., Stephane Emonet P., Cherkaoui A. et al. Antibiotic resistance patterns among group B Streptococcus isolates: implications for antibiotic prophylaxis for early-onset neonatal sepsis // European J Med Sci. 2013, 143, w13778.
9. Maternal Group B Streptococcus in Pregnancy: screening and management. The Royal Australasian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, 2012.
10. NICE Clinical Guide. Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. Royal College of the Obstetricians & Gynaecologists, 2012.
11. Stocker M., Berger C., McDougall J., Giannoni E. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection Revised guidelines of the Swiss Society of Neonatology in collaboration with the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland (PIGS): modified version based on a previous publication in the Journal of the Swiss Society of Paediatrics. Swiss Medical Weekly, 2013, 143, w13873.
12. Verani J. R., McGee L., Schrag S. J. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B Streptococcal disease revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep, 2015, 59 (RR-10), 1–36.
13. Preventing neonatal group B streptococcal infection. Intrapartum antibiotic prophylaxis in some high-risk situations // Prescribe Int. 2011 Mar; 20 (114): 72–77.
14. 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): 585–91. DOI: 10.3201/eid2014.140759.
15. 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.
16. 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.
17. 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; 518562. DOI: 10.1155/2015/518562.
18. 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.
19. 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.
20. 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/s10096–015–24.

Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезни печени

Г. Е. Ройтберг, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

О. О. Шархун¹, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Максимальные шансы развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) имеют пациенты с инсулинорезистентностью, у которых формирование жирового гепатоза наблюдается практически в 8 раз чаще, чем в контрольной группе. Пациенты с абдоминальным ожирением также имеют высокие шансы развития НАЖБП, у таких пациентов более чем в 6 раз повышен риск развития жировой инфильтрации печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, факторы риска, инсулинорезистентность, ожирение, курение.

Abstract. Insulin-resistant patients have maximum chances of developing nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Risk of fatty liver disease 8 times increases as compared with insulin sensitive patients. Patients with the abdominal obesity also have higher chances of developing NAFLD, in such patients risk of developing fatty liver disease increases more than 6 times.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, risk factors, insulin resistance, obesity, smoking.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается рядом авторов как печеночный компонент метаболического синдрома и ассоциирована с различными факторами риска — генетическими, наследственными, метаболическими, с факторами образа жизни — пищевое поведение, физическая активность, курение [1–3]. Основой патогенеза НАЖБП является инсулинорезистентность (ИР) и абдоминальное ожирение (АО), в результате которых в печени повышается синтез жиров, уменьшается окисление свободных жирных кислот, нарушается выведение триглицеридов. В жировой ткани происходит избыточный синтез провоспалительных цитокинов, что в конечном счете приводит к повреждению печеночных клеток, развитию воспаления, апоптозу и фиброзу [4–6]. У пациентов с НАЖБП наблюдается проатерогенный сывороточный липидный профиль, нарушения регуляции глюкозы, что является важным фактором развития и прогрессирования сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии [7–9]. Одной из главных особенностей факторов риска является синергизм их действия, поскольку

на практике у пациентов, как правило, обнаруживают 2–3 и более факторов риска, которые потенцируют действие друг друга [10, 11]. Ранняя диагностика ИР у пациентов с НАЖБП, а также оценка факторов риска прогрессирования этого заболевания являются актуальными в связи с возможностью своевременной коррекции этого состояния и первичной профилактики кардиоваскулярной патологии.

Целью настоящего исследования было оценить факторы риска возникновения неалкогольной жировой болезни печени.

Материал и методы исследования

Обследовано 1985 пациентов в возрасте 20–65 лет (1103 мужчины и 882 женщины).

Нами проводилось анкетирование с использованием стандартизированных медицинских опросников, включающих вопросы о состоянии здоровья, наследственности, факторах риска, в том числе курение, прием алкоголя, физическая активность, нарушение пищевого поведения. При оценке курения были использованы критерии американской системы BRFSS (the Behavioral Risk Factor Surveillance System), согласно которой все обследованные подразделялись на три категории: курящие; отказавшиеся от курения; никогда не курившие. Согласно критериям физической активности

(ФА) по опроснику IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) все пациенты были разделены на четыре категории: физически неактивные, имеющие низкий уровень ФА, имеющие средний уровень ФА, имеющие высокий уровень ФА. При этом под интенсивной физической нагрузкой понимается та, которая длится более 10 мин и приводит к повышению пульса более чем на 20% (плавание, бег, шейпинг). Для уточнения количества употребляемого алкоголя применяли стандартизированные опросники (опросник AUDIT — Alcohol Use Disorders Identification Test, ВОЗ 1982 г.), рассчитывали количество алкогольных единиц за одну неделю, оценивали уровень риска употребления алкоголя в баллах (1–7 баллов — безопасный, 8–15 баллов — опасный и 16–19 баллов — «вредный» уровень, наносящий ущерб физическому и психическому здоровью). Для оценки пищевого поведения (ПП) был предложен опросник DEBQ (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire — голландский опросник пищевого поведения). При анализе опросников были выявлены разные типы нарушений ПП: ограничительный, эмоциогенный, экстернальный типы.

Антропометрические методы включали в себя рост, массу тела, окружность талии (ОТ), а также расчет индекса массы тела (ИМТ). Критерием абдоминального ожирения являлся объем талии более 94 см у мужчин и более

¹ Контактная информация:
olga_sharkhun@mail.ru

Таблица 1

Средние показатели и диапазон значений ОТ и ИМТ у пациентов с НАЖБП и без НАЖБП		
Показатели	Пациенты с НАЖБП, n = 494	Пациенты без НАЖБП, n = 1491
ОТ у мужчин, см	95,8 ± 5,22 [81,0; 114,0]	92,2 ± 5,96 [74,0; 103,0]
ОТ у женщин, см	85,2 ± 4,32 [74,0; 102,0]	75,3 ± 7,19 [52,0; 92,0]
ИМТ у мужчин	28,4 ± 2,70 [21,7; 34,9]	26,2 ± 1,87 [20,5; 29,9]
ИМТ у женщин	28,7 ± 2,63 [21,6; 34,8]	25,4 ± 2,59 [18,8; 34,9]

Таблица 2

Распределение пациентов с абдоминальным ожирением по ОТ среди пациентов с НАЖБП и без нее		
Показатели	Пациенты с НАЖБП, n = 494	Пациенты без НАЖБП, n = 1491
Пациенты с ожирением	388 (78,5%)*	551 (36,9%)
ОТ ≥ см у мужчин	224 (45,3%)	339 (22,7%)
ОТ ≥ 80 см у женщин	164 (33,2%)	212 (14,2%)
Пациенты без ожирения	106 (21,5%)*	940 (63,0%)
ОТ < 94 см у мужчин	100 (20,3%)	427 (28,6%)
ОТ < 80 см у женщин	6 (1,2%)	513 (34,4%)

Примечание. * p < 0,0001.

Таблица 3

Распределение пациентов по ИМТ у пациентов с НАЖБП и без нее		
ИМТ	Пациенты с НАЖБП, n = 494	Пациенты без НАЖБП, n = 1491
Нормальная масса тела ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²	38 (7,7%)*	571 (38,3%)
Избыточная масса тела ИМТ 25,0–29,9 кг/м ²	376 (76,1%)*	884 (59,3%)
Ожирение I степени ИМТ > 30,0–34,9 кг/м ²	70 (14,2%)*	46 (3,1%)

Примечание. * p < 0,0001.

80 см у женщин (IDF, 2005). По величине ИМТ оценивали нутриционный статус согласно критериям ВОЗ (1997).

Исследование лабораторных показателей осуществлялось натощак после восьмичасового периода голода в период от 08 до 10 часов. Исследование сыворотки венозной крови проводили на автоанализаторе «Konelab-J20» (Финляндия) наборами реактивов «ThermoClinical Labsystems». Определяли показатели липидного и углеводного спектра крови: общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), уровень глюкозы и гликозилированного гемоглобина. Исследование иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак проводилось иммуноферментным методом на автоанализаторе «Immulite one, DPC» (США). Лабораторная панель оценки функционального состояния печени включала в себя общепринятые показатели, такие как уровень общего билирубина и его фракции, индикаторные ферменты цитологи-

ческого синдрома — аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы (АЛТ и АСТ соответственно), биохимические маркеры холестаза — щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП).

Оценку чувствительности тканей к инсулину проводили с использованием расчетного индекса НОМА-IR, который вычисляли по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{Глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{Инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Согласно рекомендациям ВОЗ, в клинической практике для оценки наличия ИР предлагается использовать верхний квартиль распределения индекса НОМА-IR в общей популяции. Таким образом, пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в НОМА-IR, определяется как 75-й перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. В нашем исследовании пороговое значение НОМА-IR составило 2,6 балла. ИР предполагалась при величине НОМА-IR больше 2,6 балла, значение НОМА-IR менее или равное

2,6 балла предполагалось у инсулиночувствительных (ИЧ) субъектов.

Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование брюшной полости с целью выявления УЗ-признаков жирового гепатоза. Диагноз НАЖБП устанавливался как диагноз исключения при отсутствии у пациентов других этиологических факторов поражения печени: вирусных гепатитов и циррозов, алкогольного и токсического, в том числе лекарственного, поражения печени, холестатических, аутоиммунных заболеваний печени, болезней накопления и врожденной патологии обмена веществ.

Результаты исследования обрабатывались на персональном компьютере с помощью пакета программ для обработки данных — SPSS версии 20.0. Для сравнения количественных показателей использовалась оценка достоверности по t-критерию Стьюдента. Количественные показатели описаны как средние значения, стандартные отклонения, 95% доверительный интервал и стандартные ошибки среднего. Достоверность различия частоты встречаемости компонентов МС в группах пациентов с сохраненной и нарушенной чувствительностью к инсулину представлена в виде отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала.

Результаты и обсуждение

При проведении УЗИ печени признаки жирового гепатоза были выявлены у 526 из 1985 человек, что составило 26,5% общей группы пациентов, первично включенных в исследование. Диагноз НАЖБП устанавливался как диагноз исключения при отсутствии у пациентов других этиологических факторов поражения печени. Критериями исключения из исследования стали следующие заболевания и состояния печени: вирусные гепатиты и циррозы, алкогольное и токсическое (в том числе лекарственное) поражение печени, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, врожденные болезни обмена веществ. Согласно критериям исключения в дальнейшее исследование не были включены 32 пациента: 21 пациент с лабораторными маркерами вирусных гепатитов (у 19 пациентов выявлены антитела к вирусу гепатита С, у 2 человек — HBsAg), 7 пациентов были исключены, потому что длительное время употребляли различные

Таблица 4

Различные типы нарушений пищевого поведения в изучаемых группах		
Пищевое поведение	Пациенты с НАЖБП, n = 494	Пациенты без НАЖБП, n = 1491
Норма	125 (25,3%)	733 (49,2%)
Эмоциогенный тип	205 (41,5%)	309 (20,7%)
Ограничительный тип	106 (21,5%)	258 (17,3%)
Экстернальный тип	58 (11,7%)	191 (12,8%)

Таблица 5

Распределение пациентов по уровню физической активности		
Физическая активность	Пациенты с НАЖБП, n = 494	Пациенты без НАЖБП, n = 1491
Физически неактивные	35 (7,1%)	74 (4,9%)
Низкий уровень	111 (22,5%)	283 (19,0%)
Средний уровень	218 (44,1%)	462 (31,0%)
Высокий уровень	130 (26,3%)	672 (45,1%)

растительные сборы и биологически активные пищевые добавки, у 4 пациентов выявлены перекрестные аутоиммунные поражения печени (в частности, в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом), у 2 человек диагностированы наследственные нарушения обмена железа (первичный гемахроматоз, в последующем подтвержденный генетическим исследованием). В итоге УЗ-признаки жирового гепатоза, расцененные как проявление НАЖБП, были выявлены у 494 пациентов, что составило 24,9% пациентов общей группы.

Синергетические факторы формирования НАЖБП мы разделили на факторы, патогенетически связанные с развитием НАЖБП (инсулинорезистентность и абдоминальное ожирение), и факторы образа жизни (пищевое поведение, физическая активность, курение), которые также влияют на возникновение и прогрессирование гепатоза.

Инсулинорезистентность

При сопоставлении распространенности НАЖБП и ИР в изучаемой группе было выявлено, что из 615 пациентов с НОМА-IR > 2,6 у 325 пациентов были диагностированы УЗ-признаки НАЖБП, что составило 52,8%, у остальных 290 пациентов с ИР печень была интактна. С другой стороны, из 474 пациентов с НАЖБП те же 325 пациентов (65,8%) были инсулинорезистентными.

Абдоминальное ожирение

Абдоминальное ожирение (АО) в нашем исследовании оценивалось по ОТ, а также мы оценивали ожирение по ИМТ у пациентов с НАЖБП (494 пациента: 324 мужчины и 170 женщин) и у пациентов без НАЖБП (1491 пациент: 766 мужчин и 725 женщин).

Средние значения ОТ у пациентов с НАЖБП были выше порогового уровня у мужчин и женщин, достоверно отличаясь от группы сравнения: у мужчин $95,8 \pm 5,22$ см против $92,2 \pm 5,96$ см, $p < 0,05$, у женщин $85,2 \pm 4,32$ см против $75,3 \pm 7,19$ см, $p < 0,001$, соответственно у пациентов с НАЖБП и без НАЖБП.

Средние значения ИМТ также были достоверно больше ($p < 0,05$) у пациентов с НАЖБП. При этом внутри групп у женщин значения ИМТ были больше, чем у мужчин без достоверных различий.

Абдоминальное ожирение (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ОТ ≥ 80 см у женщин) в общем по группе было выявлено у 47,3% (939/1985) пациентов. При этом АО было диагностировано достоверно чаще ($p < 0,0001$) у пациентов с НАЖБП — в 78,5% (388/494) случаев, чем у пациентов без НАЖБП — в 36,9% (551/1491) случаев. В группе пациентов с НАЖБП ожирение по ОТ было выявлено у 69,1% (224/324) мужчин и у 96,5% (164/170) женщин.

Распределение пациентов по ИМТ представлено в табл. 3. В обеих группах чаще выявлялись пациенты с избыточной массой тела: достоверно чаще ($p < 0,0001$) среди пациентов с НАЖБП — в 76,1% (376/494) случаев, чем среди пациентов без НАЖБП — в 59,3% (884/1491) случаев.

Среди пациентов с НАЖБП ожирение I степени было выявлено достоверно чаще ($p < 0,0001$) — у 16,2% (80/494) пациентов: 27 мужчин и 53 женщины. 7,7% (38/494) пациентов с НАЖБП имели нормальную массу тела. Среди пациентов без НАЖБП ожирение I степени было выявлено только у женщин в 2,4% (36/1491) и у 0,7% (10/1491)

мужчин. Пациенты с ожирением II и III степени в исследование не включались.

Таким образом, абдоминальное ожирение по ОТ было выявлено у 78,5% пациентов с НАЖБП, по ИМТ — лишь у 16,2% пациентов с НАЖБП, достоверно отличаясь от пациентов без НАЖБП.

Пищевое поведение

В изучаемой группе при анализе ответов различные виды нарушений пищевого поведения (НПП) имели 56,8% обследованных (1127/1985): 489 мужчин и 638 женщин. В группе с НАЖБП таких пациентов было достоверно больше ($p < 0,0001$) — 74,7% (369/494): 172 мужчины и 197 женщин; в группе без НАЖБП — 50,8% (758/1491).

В обеих группах преобладал эмоциогенный тип пищевого поведения, более выраженный у пациентов с НАЖБП (41,5% против 20,7%). Было отмечено, что в обеих группах у женщин наиболее часто встречались ограничительный и эмоциогенный типы НПП, а у мужчин преобладал экстернальный тип НПП.

Физическая активность

При анализе результатов опроса по оценке физической активности в нашем исследовании физически неактивных лиц и имеющих низкий уровень ФА в группе с НАЖБП было больше, чем среди пациентов без НАЖБП: 7,1% и 22,5% против 4,9% и 19,0% соответственно. Кроме того, среди пациентов с НАЖБП высокий уровень ФА был отмечен реже, чем в группе сравнения (26,3% против 45,1% соответственно).

Пациентов физически неактивных и с низким уровнем мы расценивали как пациентов с низкой ФА: в группе без НАЖБП таких пациентов было 23,9% (357/1491) — 197 мужчин и 160 женщин, в группе пациентов с НАЖБП — 29,6% (146/494) — 63 мужчины и 83 женщины.

Курение

Среди всех включенных в анализ пациентов 22,6% (449/1985) являлись курильщиками (322 мужчины и 127 женщин). Куриющих мужчин было почти в 2 раза больше, чем женщин: 29,5% (322/1090 человек) против 14,2% (127/895 человек). Среди пациентов с НАЖБП куриющих было 26,9% (133/494): 85 мужчин и 48 женщин. В группе пациентов без НАЖБП куриющих было 21,2% (316/1491): 237 мужчин и 79 женщин.

Для оценки значимости и достоверности влияния синергетических фак-

Таблица 6

Обобщенные данные по синергетическим факторам НАЖБП

Фактор риска НАЖБП	Пациенты с НАЖБП, n = 494		Пациенты без НАЖБП, n = 1491		ОШ [95% ДИ]	P
	Есть ^a	Нет ^c	Есть ^b	Нет ^d		
Абдоминальное ожирение ОТ ≥ 94 см у мужчин ОТ ≥ 80 см у женщин	388	106	551	940	6,24 [4,92–7,93]	< 0,0001
Ожирение по ИМТ ИМТ > 30,0 кг/м ²	70	424	46	1445	5,93 [4,06–8,65]	< 0,0001
Избыточная масса тела ИМТ 25,1–30,0 кг/м ²	376	118	884	607	2,19 [1,74–2,76]	< 0,0001
Инсулинорезистентность НОМА-IR > 2,6	326	168	289	1202	8,07 [6,44–10,12]	< 0,0001
Низкая физическая активность	146	348	357	1134	1,33 [1,06–1,67]	0,0131
Нарушение типа пищевого поведения	369	125	758	733	2,85 [2,28–3,58]	< 0,0001
Курение	133	361	316	1175	1,37 [1,08–1,73]	0,0085

Примечание. a — фактор риска есть, исход есть; b — фактор риска есть, исхода нет; c — фактор риска отсутствует, исход есть; d — фактор риска отсутствует, исхода нет.

торов на риск развития НАЖБП был использован метод расчета отношения шансов (ОШ) и их 95% доверительных интервалов (ДИ).

Как видно из табл. 6, максимальные шансы развития НАЖБП имеют пациенты с ИР, т. е. у пациентов с ИР в 8,07 раза чаще развивается НАЖБП, чем у пациентов контрольной группы. Пациенты с ожирением также имеют высокие шансы развития НАЖБП. У пациентов с АО, рассчитанным по ОТ, шанс развития НАЖБП повышается в 6,24 раза, а с ожирением по ИМТ в 5,93 раза. Среди факторов образа жизни достоверно большие шансы формирования жирового гепатоза имеют пациенты с нарушением пищевого поведения — в 2,85 раза по сравнению с группой контроля. Другие синергетические факторы были значимо меньше. В нашем исследовании согласно дизайну мы не включали пациентов с ожирением II и III степени (по ИМТ).

Выводы

1. В нашем исследовании распространенность НАЖБП в изучаемой группе составила 24,9%. При этом среди пациентов с НАЖБП в 65,8% выявлялась инсулинорезистентность. Абдоминальное ожирение по окружности талии было выявлено у 78,5% пациентов с НАЖБП, а по ИМТ лишь у 16,2% пациентов с НАЖБП, достоверно отличаясь от пациентов без НАЖБП. Среди факторов образа жизни при оценке пищевого поведения среди пациентов преобладал эмоциогенный тип нарушения, более выраженный

у пациентов с НАЖБП (41,5% против 20,7%). Кроме того, в нашем исследовании в группе с НАЖБП физически неактивных лиц и имеющих низкий уровень ФА было достоверно больше, чем среди пациентов без НАЖБП. Среди пациентов с НАЖБП курящих пациентов было больше, чем в группе контроля, однако без достоверного различия между группами.

2. При анализе факторов риска максимальные шансы развития НАЖБП имеют пациенты с ИР, у которых формирование жирового гепатоза наблюдается практически в 8 раз чаще, чем в контрольной группе. Пациенты с АО также имеют высокие шансы развития НАЖБП, у таких пациентов более чем в 6 раз повышен риск развития жировой инфильтрации печени. ■

Литература

1. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Косицкова М. А., Тыщенко И. А. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. № 2 (58). С. 8–14.
2. Звенигородская Л. А. Неалкогольная жировая болезнь печени: эволюция представлений // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 2. С. 16–22.
3. Селиверстов П. В., Приходько Е. М., Добрица В. П., Радченко В. Г. Некоторые вопросы диагностики, лечения и профилактики неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека. 2015. № 2. С. 49–55.

4. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 4. С. 424–429.
5. Балужова Е. В. Коррекция основных проявлений метаболического синдрома // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 64–69.
6. Ройтберг Г. Е., Ушакова Т. И., Шархун О. О. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике // Кардиология. 2012. № 3. С. 62–71.
7. Souza M. R. A., Diniz M., de Medeiros-Filho J., de Araújo M. S. T. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease // Arquivos de Gastroenterologia. 2012. Vol. 49 (1). С. 89–96.
8. Чеснокова Л. В., Петров И. М., Трошина И. А., Медведева И. В. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом // Ожирение и метаболизм. 2014. № 2. С. 17–23.
9. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., Diehl A. M., Brunt E. M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A. J. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // Gastroenterology. 2012. Vol. 142. P. 1592–1609.
10. Никитин И. Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания // Российские медицинские вести. 2010. Т. 15. № 1. С. 41–46.
11. Satapathy S. K., Sanyal A. J. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Semin Liver Dis. 2015. Vol. 35 (3). P. 221–235.

Особенности ферментозаместительной терапии алкогольного панкреатита

Л. В. Винокурова¹, доктор медицинских наук

Г. Г. Варванина, доктор медицинских наук

Е. А. Дубцова, доктор медицинских наук

А. В. Смирнова

М. А. Агафонов

ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва

Резюме. В статье представлены данные о специфике течения хронического панкреатита алкогольной этиологии. С учетом более выраженного снижения секреторной функции поджелудочной железы у больных хроническим алкогольным панкреатитом, необходимы своевременное выявление как экзокринных, так и эндокринных нарушений и их коррекция.

Ключевые слова: хронический алкогольный панкреатит, ферментозаместительная терапия.

Abstract. The article highlights the data on specific character of clinical course of alcohol-associated pancreatitis. Considering more pronounced reduction of pancreas secretion function in patients with chronic alcohol-associated pancreatitis, timely revealing of both exocrine, and endocrine disorders and their correction are required.

Keywords: chronic alcohol-associated pancreatitis, enzyme replacement therapy.

Хронический панкреатит (ХП), связанный с употреблением алкоголя, является серьезной медико-социальной проблемой. Злоупотребление алкоголем крайне негативно влияет на поджелудочную железу (ПЖ): ее клетки гораздо более чувствительны к спиртным напиткам, чем клетки печени [1]. Более чем в 80% случаев обострение ХП спровоцировано действием алкоголя [2]. В настоящее время частота ХП составляет 1,6–23,0 на 100 000 населения, распространенность — 27,4 на 100 000 населения. Риск развития ХП после острого панкреатита и кальцификации ПЖ уменьшается при отказе от алкоголя [3]. В мультицентровом исследовании, посвященном эпидемиологии ХП и опубликованном в 2016 г., ведущими факторами риска развития ХП оказались табакокурение и употребление алкоголя (63,8% и 66,7% соответственно). Кальциноз ПЖ был выявлен в 34,7% [4].

При ХП алкогольной этиологии больные имеют низкую мотивацию на обследование, лечение, соблюдение режима питания. С точки зрения развития патологического процесса ХП является болезнью, естественное течение которой условно можно разделить на три фазы, перекрывающие друг друга.

Ранняя фаза: приблизительно 5 лет болезни. Характеризуется эпизодами острого панкреатита, что влечет за собой частые госпитализации, нередко сопровождаемые хирургическими вмешательствами ввиду развития ранних осложнений.

Средняя фаза: 5–10 лет. В течение этого периода острые проявления уменьшаются, но развиваются поздние осложнения: стриктуры главного панкреатического протока и общего желчного протока, псевдокисты, кальцинаты. Постепенно развивается функциональная недостаточность ПЖ.

Поздняя фаза: 10 лет и более. Острые проявления становятся редкими, но развивается функциональная недостаточность поджелудочной железы, что требует назначения ферментозаместительной терапии и лечения сахарного диабета, который развивается у 30% больных [5].

Известно, что алкогольный панкреатит имеет особенности течения и характеризуется развитием осложнений в 70% случаев. Средний период от момента манифестации симптомов панкреатита до появления признаков мальдигестии составляет приблизительно 8–9 лет у больных алкогольным панкреатитом (АП) и превышает 15 лет при идиопатическом панкреатите (ИП) [6, 7]. Морфологические изменения представлены фиброзом, липоматозом, атрофическими изменениями ацинусов [1]. Эти проявления свидетельствуют об уменьшении объема функционирующей ткани ПЖ и объясняют формирование функциональной недостаточности органа.

Материалы и методы исследования

В период 2013–2014 гг. в отделении патологии поджелудочной железы ГБУЗ МКНЦ ДЗМ было обследовано 149 больных ХП, из них 95 мужчин и 54 женщины. Средний возраст составил $46 \pm 12,9$ года. По результатам опроса все больные изначально были разделены на три основные группы по этиологическому признаку: 22 больных (15%) хроническим билиарным панкреатитом (БП) с холецистэктомией в анамнезе по поводу желчнокаменной болезни, 52 больных (35%) — АП, 75 больных (50%) — ИП. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст $47 \pm 5,3$ года), 11 мужчин и 9 женщин.

Учитывая многочисленность группы больных с ИП, был проведен анализ этой группы. В ряде случаев регулярное употребление алкоголя эти больные отрицали, но обострения ХП провоцировались алкогольными эксцессами.

¹ Контактная информация: vinokurova1952@mail.ru

Уровень фекальной эластазы у больных хроническим алкогольным и неалкогольным панкреатитом

Таблица

Показатели		АП (n = 102)	НАП (n = 47)
Экзокринная функция ПЖ	Е-1, мкг/г	n	%
Норма	Более 200	30	29,4
Умеренная степень нарушения	100–200	42	41,2
Тяжелая степень нарушения	Менее 100	30	29,4

В связи с этим возникла проблема верификации алкогольной зависимости. Для выявления склонности к употреблению алкоголя больным были предложены тесты, разработанные J. Chik и соавт. (2007) [8], в виде опросника для быстрого (в течение одной минуты) скрининга связи ХП со злоупотреблением алкоголем. В результате проведенного тестирования группа больных АП расширилась и составила 102 человека: 80 мужчин и 22 женщины, а группа больных ИП уменьшилась до 25 человек. В группу больных БП не включались пациенты, имеющие одновременно два этиологических признака ХП, а именно алкоголь и билиарную патологию. Для удобства сопоставления группы больных с БП и ИП были объединены в единую группу неалкогольных панкреатитов (НАП).

Для верификации диагноза ХП использовали лабораторные методы: клинический и биохимический анализы крови, данные визуализации ПЖ: УЗИ, эндоУЗИ, мультиспиральную томографию (МСКТ) [9]. Помимо стандартных инструментальных и лабораторных методов исследования использовали коммерческие наборы для количественного определения содержания фекальной эластазы-1 (BioservDiagnostics, Германия), С-пептида (Monobind, США) и гастрин-17 (Biohit, Финляндия) в сыворотке крови методом ИФА.

Методы статистической обработки результатов включали в себя статистический анализ независимых малых выборок и ANOVA-тест.

Результаты

Изучение антропометрических данных у больных показало, что значения индекса массы тела (ИМТ) в группе больных АП не имели выраженных гендерных различий: женщины имели среднее значение ИМТ $21,8 \pm 3,2$ кг/м² (16,0–28,0 кг/м²), а мужчины — $21,28 \pm 3,0$ кг/м² (16,4–28,0 кг/м²). В группе больных НАП ИМТ был несколько выше и колебался в пределах $21,6–36,0$ кг/м² у женщин (в среднем $27,1 \pm 3,4$ кг/м²) и $17,5–26,5$ кг/м² — у мужчин (в среднем $23,7 \pm 3,6$ кг/м²). При сравнении средних значений ИМТ между группами было установлено, что ИМТ группы больных с АП достоверно отличается в меньшую сторону от показателей группы больных с НАП (Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks — Kruskal-Wallistest), $H = 8,5565$, $p = 0,0034$.

Для оценки функционального состояния ПЖ у обследованных больных были проанализированы показатели сывороточного уровня С-пептида как маркера углеводного обмена и фекальной эластазы (далее Е-1) как одного из маркеров внешнесекреторной функции ПЖ. Установлено, что уровень С-пептида имел широкий диапазон колебаний. В сыворотке крови группы больных АП он составил $0,9 \pm 1,0$ (0,001–0,9) нг/мл, а в группе НАП — $1,6 \pm 0,7$ (0,05–2,79) нг/мл. Уровень Е-1 в группе АП составил $140,0 \pm 110,8$ (12,2–495,0) мкг/г, в группе НАП — $250,0 \pm 137,5$ (12,0–485,0) мкг/г. При этом было отмечено, что в группе больных АП нарушения экзокринной функции поджелудочной железы встречались

у 70,6% пациентов, тогда как в группе больных НАП нарушение экзокринной функции было выявлено у 40,4% (табл.).

При дальнейшей статистической оценке достоверности различий в группах, разделенных по признаку употребления алкоголя, были показаны значимые различия для уровня ИМТ, С-пептида ($p = 0,008$, $p = 0,001$ соответственно).

Учитывая тот факт, что гастрин потенцирует действие холецистокинина, стимулирующего секрецию панкреатических ферментов [10], была определена концентрация гастрин-17 в сыворотке крови больных ХП. В группе больных АП уровень гастрин-17 колебался в широких пределах: $2,9 \pm 18,2$ пмоль/л. В группе больных НАП этот показатель также имел широкий диапазон, но был выше и составил $11,2 \pm 19,9$ пмоль/л. При статистическом сравнении значений концентраций гастрин-17 было получено значимое различие (Chi-Square = 7,9365, $df = 1$, $p = 0,0048$).

Проведенные исследования показали, что у больных с АП выявлено снижение ИМТ, С-пептида и гастрин-17 в крови, панкреатической эластазы-1 в кале в большей степени, чем в группе больных НАП.

Учитывая данные о более выраженном снижении секреторной функции ПЖ в группе больных АП, возникает необходимость назначения ферментозаместительной терапии больным ХП. При этом больные АП, как правило, нуждаются в постоянном приеме больших доз получаемых полиферментных препаратов, тогда как больным НАП полиферментные препараты могут назначаться курсами.

Все больные в исследуемой группе принимали полиферментные препараты. Доза определялась в зависимости от тяжести нарушения внешнесекреторной функции ПЖ.

В качестве ферментозаместительной терапии больным был назначен препарат Пангрол®.

Пангрол® — современный капсулированный панкреатин, произведенный по инновационной запатентованной технологии, позволяющей обеспечить высокую эффективность лечения ферментной недостаточности при заболеваниях ПЖ. Капсулы содержат мини-таблетки одного размера, покрытые кишечнорастворимой и функциональной мембраной, обеспечивающей контролируемое высвобождение липазы, равномерность перемешивания с пищей и оптимальную активацию ферментов. Наличие функциональной мембраны обеспечивает более полное ($\geq 95\%$) и пролонгированное высвобождение ферментов из мини-таблеток [11]. Показано, что через 3 часа 45 минут остается 73% активности липазы. Кислотоустойчивая оболочка мини-таблеток способствует защите от агрессивных факторов в желудке и началу активации ферментов в кишечнике.

52 больных из общего количества обследованных получали Пангрол. В эту группу вошел 41 больной с тяжелой степенью внешнесекреторной недостаточности ПЖ и 11 больных с умеренной степенью экзокринных нарушений, уровень фекальной эластазы у которых составлял 100–110 мкг/г. Больные с тяжелой степенью внешнесекреторной недостаточности получали Пангрол в суточной дозе 150000 Ед/сут,

Лечащий Врач

Medical Journal
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный
виртуальный КАБИНЕТ

на сайте
www.lvrach.ru

Реклама

больные с умеренной степенью — 100 000 Ед/сут. Препарат переносился больными хорошо. Только у одной больной (1,9%), несмотря на проводимое лечение, сохранялась диарея, не носившая дозозависимый эффект, что было расценено как индивидуальная непереносимость препарата, что потребовало его замены.

Критерием адекватно подобранной дозы полиферментного препарата служило уменьшение таких клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, как диарея, стеаторея, метеоризм.

В результате двухнедельного лечения препаратом Пангрол® у 39 больных (75%) отмечена нормализация стула и у 12 больных (23,1%) — урежение его частоты до двух раз в сутки с уплотнением консистенции. Все больные отмечали значительное уменьшение метеоризма. При дальнейшем наблюдении отмечался прирост ИМТ.

Таким образом, препарат Пангрол®, используемый в качестве ферментозаместительной терапии, уже в течение двух недель применения способствовал уменьшению или ликвидации клинических проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ в виде диареи и, соответственно, способствовал улучшению качества жизни больных.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что секреторная функция поджелудочной железы у больных алкогольным панкреатитом страдает в большей степени по сравнению с больными панкреатитами неалкогольной этиологии. В связи с этим больные алкогольным панкреатитом нуждаются в своевременном выявлении как экзокринных, так и эндокринных нарушений и их коррекции. ■

Литература

1. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / Под ред. акад. РАМН В.С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 268 с.
2. Greenberger N., Cjnwel D., Banks P. Approach to the patient with pancreatic disease. In: Harrison's principles of internal medicine. 2012. P. 2629–2633.
3. Губергриц Н.Б., Беляева Н. Новости европейской панкреатологии (по материалам 47-й встречи Европейского клуба панкреатологов) // Вестник клуба панкреатологов. 2015. № 4 (29), 21–29.
4. Domínguez M. J. E. et al. Spanish multicenter study to estimate the incidence of chronic pancreatitis / Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva. 2016. Т. 108.
5. Levi P., Domínguez-Muñoz E., Löhr M., Masionneuve P. Эпидемиология хронического панкреатита // Вестник Клуба панкреатологов. 2015. № 3 (28). P. 7–15.
6. Садоков В.А. Клиническое течение алкогольного панкреатита // Тер. архив. 2003. № 3. С. 45–48.
7. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом // Тер. архив. 2016. Т. 88, № 2. С. 81–89.
8. Kempainen E. Estimating alcohol consumption // Pancreatology. 2007. Vol.7, № 2–3. P. 157–161.
9. Бордин Д.С. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита (приняты 11 съездом НОГР 2 марта 2011 г. на заседании Российского панкреатического клуба) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; 7: 122–129.
10. Коротко Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. М.: Триада-Х, 2002. 223 с.
11. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Охлобыстин А.В. Хронический панкреатит: вопросы остаются // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонпроктологии. 2015. Т. 25, № 4. С. 6–14.

Оценка эффективности противовирусной терапии у детей с острым обструктивным бронхитом

Е. Г. Кондюрина*¹, доктор медицинских наук, профессор

И. О. Тюленева**

Е. И. Бурцева***, доктор медицинских наук

С. В. Трушакова***, кандидат медицинских наук

Е. А. Мукашева***

А. А. Виноградова*

Т. Н. Елкина*, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Зеленская*, доктор медицинских наук, профессор

* **ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск**

** **ГБУЗ НСО Коченевская ЦРБ, Коченево**

*** **ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва**

Резюме. С целью оценки эффективности противовирусной терапии в лечении острых обструктивных бронхитов у детей 3–6 лет было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Доказано, что противовирусное лечение статистически значимо сокращает выраженность и продолжительность ведущих синдромов, предотвращает развитие осложнений.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, обструктивный бронхит, противовирусная терапия, противовоспалительная антигистаминная терапия, дети.

Abstract. A prospective randomised double blind placebo controlled trial assessed the efficacy and tolerability of antiviral therapy in the treatment of acute obstructive bronchitis in children aged 3–6 years. Results of this study demonstrated that antiviral therapy significantly reduced severity and duration of the main syndromes, prevented bacterial complications.

Keywords: acute respiratory infections, obstructive bronchitis, antiviral therapy, anti-inflammatory antihistamine therapy, children.

В 20–31% случаев острые респираторные инфекции (ОРИ) протекают с явлениями бронхиальной обструкции [1]. Являясь универсальным механизмом защиты нижних отделов респираторного тракта при ОРИ, особенно у детей раннего возраста, она становится основой патогенеза дыхательной недостаточности и гипоксемии при обструктивных бронхитах.

Этиологически бронхообструктивный синдром (БОС) чаще ассоциирован с ОРИ, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), вирусами гриппа, парагриппа и аденовирусами и др. [2]. У детей в возрасте от 1 года до 5 лет чаще обнаруживаются РСВ, в более старшем возрасте на первое место выходят риновирусы (РВ), которые в отличие от РСВ выявляются круглогодично с подъемами заболеваемости в летнее время (июль–сентябрь) и в ноябре [3]. В последнее время отмечается роль «новых» респираторных вирусов, в том числе бокавирусов и метапневмовирусов, в генезе обструкции нижних отделов респираторного тракта [4]. Патогенетически БОС при ОРИ формируется на основе сочетания вирус-индуцированного воспаления, выраженность которого определяется состоянием защитных механизмов макроорганизма, повышением тонуса бронхов и избыточной продукции вязкой мокроты [4–6]. Поэтому терапия ОРИ, сопровождающегося БОС, должна быть направлена на подавление возбудителя респираторной инфекции и купирование симптомов заболевания в сочетании с контролем воспалительного ответа [6].

В отечественной и зарубежной практике значительное внимание уделяется применению интерферонов и их индукторов для лечения ОРИ

вирусной этиологии [7–12]. В России с 2011 г. известен и широко применяется для лечения ОРИ релиз-активный противовирусный препарат с противовоспалительным и антигистаминным действием Эргоферон [13–15]. В условиях экспериментов и в клинических исследованиях была показана терапевтическая эффективность Эргоферона в лечении широкого спектра ОРИ, в том числе гриппа А и В у детей и взрослых, а также инфекций, вызванных вирусами парагриппа, риновирусами, РС-вирусами, аденовирусами [16–18], включая ОРИ на фоне бронхиальной астмы [19, 20].

С целью оценки влияния Эргоферона на течение острого обструктивного бронхита у детей было проведено проспективное контролируемое рандомизированное исследование с двойным ослеплением и плацебо-контролем.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось весной и осенью 2015 г. на базе детского отделения центральной районной больницы г. Коченево (Новосибирская область) у детей в возрасте от 3 лет до 6 лет, чьи родители выразили информированное согласие на участие. Критериями включения являлись: наличие признаков ОРИ средней тяжести течения в виде острого обструктивного бронхита, повышение температуры в анамнезе данного заболевания² и минимум одного катарального симптома (выделения из носа, затруднение носового дыхания, боль в горле и др.). Пациенты с установленным диагнозом «бронхиальная астма», а также имеющие признаки бактериальной

¹ Контактная информация: condur@ngs.ru

² На момент включения в исследование наличие повышенной температуры тела не являлось обязательным условием.

инфекции, не включались в исследование. Кроме того, критериями невключения являлись указание на аллергию/непереносимость любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении, и наличие тяжелых хронических заболеваний, влияющих на возможность пациента участвовать в клиническом исследовании и способных влиять на течение заболевания.

Участники распределялись в группы с применением метода блоковой рандомизации и получали терапию ОРИ исходя из принятых стандартов лечения. По показаниям допускалось проведение местной или системной антибактериальной терапии, не являвшейся поводом исключения из исследования.

В качестве этиотропной терапии применялся Эргоферон или плацебо. Препараты назначались по рекомендуемой лечебной схеме: в первые 2 часа лечения — 5 раз по 1 таблетке каждые 30 минут, в оставшееся до ночного сна время — еще 3 приема по 1 таблетке через примерно равные промежутки времени, в период со 2-го по 5-й день включительно — по 1 таблетке 3 раза в день. Всего для лечения эпизода ОРИ применялось 20 таблеток Эргоферона или плацебо, продолжительность курса составляла 5 дней. Применение противовирусных (за исключением Эргоферона) и иммуномодулирующих медикаментов было исключено.

Период наблюдения за пациентами составлял 7–9 дней до выписки из стационара. В скрининговый визит осуществлялся забор мазков со слизистой носовых ходов ребенка для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью детекции вирусных нуклеиновых кислот, дополнительно трижды оценивался ряд иммунологических показателей (на этапе скрининга, на 3-й и 6-й (± 1) дни наблюдения), а также оценивалась динамика результатов бронхофонографии (результаты последних двух методов в рамках данной статьи не приводятся).

Результаты осмотров, анализов, обследования, назначений, информация о нежелательных явлениях (в случае их возникновения) фиксировались в индивидуальной регистрационной карте (ИРК), в ней же отмечались показатели ежедневной термометрии (утро/вечер). Выраженность симптомов оценивалась по 4-балльной шкале (от 0 — «отсутствует» до 3 — «сильно выражен»). Для комплексной оценки состояния использовались три групповых интегральных показателя: ИИ — индекс интоксикации (максимальное значение — 36 баллов)³, ИК — индекс катарального синдрома (максимальное значение — 24 балла)⁴, ИБ — индекс бронхообструкции (максимальное значение — 21 балл)⁵ и СКИ — суммарный клинический индекс (сумма ИИ, ИК и ИБ).

На завершающем визите врач-исследователь оценивал эффективность и безопасность терапии по модифицированным показателям шкалы CGI (шкала общего клинического впечатления — Clinical global impression scale): диапазон значений показателя эффективности от «4» (максимальная эффективность при полном отсутствии побочных эффектов) до «1» (полное отсутствие улучшения или ухудшение состояния), диапазон оценок безопасности — от «1» (нежелательные явления отсутствуют) до «0,25» (выраженность нежелательных явлений превышает терапевтический эффект). Дополнительно учитывалась балльная оценка эффективности терапии ОРИ в целом, БОС, а также переносимости лечения родителями ребенка.

³ Сумма балльных оценок утренней и вечерней температуры тела, озноба, слабости, снижения аппетита, нарушения сна, потливости, головной боли, боли в животе, в мышцах, в суставах и в глазных яблоках.

⁴ Сумма балльных оценок конъюнктивита, заложенности носа, слизисто-серозного/гнояного насморка, осиплости голоса, боли в горле, гиперемии зева, кашля.

⁵ Сумма балльных оценок втяжения податливых мест грудной клетки, участия вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, эмфиземы, коробочного оттенка при перкуссии, удлиненного выдоха, свистящих хрипов, слышимых дистанционно и при аускультации.

Таблица

Основные характеристики сравниваемых групп

Группа	1 (n = 26)	2 (n = 28)
Половой состав: мужчины, %	54	50
Возраст, лет, M \pm SD	5,0 \pm 1,3	4,8 \pm 1,2
Атопический дерматит/хроническая ЛОР-патология, %	34,6/34,6	28,6/35,7
Сроки начала терапии, дни, M \pm SD	1,7 \pm 1,1	1,8 \pm 1,3
Состояние средней тяжести, %	100	100
Температура тела при поступлении, °C, M \pm SD	37,6 \pm 0,77	37,4 \pm 0,74
ИИ, баллы, M \pm SD	12,0 \pm 4,45	10,9 \pm 3,75
ИК, баллы, M \pm SD	13,2 \pm 2,19	13,0 \pm 1,57
ИБ, баллы, M \pm SD	9,2 \pm 3,37	8,6 \pm 1,99
СКИ, баллы, M \pm SD	34,4 \pm 7,72	32,4 \pm 4,80

В качестве первичных критериев оценки эффективности использовались выраженность клинических проявлений ОРИ (значение «площади под кривой» в отношении СКИ); доля детей с полным выздоровлением (значение СКИ равно 0 баллов) на 4–7 дни наблюдения; сроки достижения полного выздоровления в группах. Доля детей со стабильно нормальными суточными показателями температуры тела на 4–7 дни, сроки купирования ведущих синдромов (значения групповых индексов равны 0 у всех детей в группе) использовались в качестве вторичных критериев. Дополнительно оценивали частоту эпизодов усиления бронхиальной обструкции и развития осложнений, требовавших антибактериальной терапии.

Анализ и оценка полученных данных проводились с помощью стандартных методов параметрической и непараметрической статистики. Результаты представляли в виде средней арифметической — M, среднеквадратического отклонения — SD. Сравнение количественных данных двух независимых выборок проводилось с использованием U-теста Манна-Уитни. Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Сравнение частот для межгрупповых различий осуществлялось с использованием критериев χ^2 Пирсона и 2-стороннего критерия Фишера. Величина ошибки первого рода (α) была установлена на уровне $p = 0,05$, в случае оценки результатов множественных измерений величина ошибки первого рода корректировалась в соответствии с методом Бонферрони.

Результаты

В исследование было включено 54 пациента, которых распределили в группу получавших Эргоферон (1-я группа, 26 детей) и плацебо (2-я группа, 28 детей). Дети наблюдались на протяжении 9 суток. На 8-е сутки 7 пациентов из 1-й группы досрочно завершили участие в исследовании в связи с выздоровлением. Оценка терапевтических эффектов и регистрация нежелательных явлений с оценкой безопасности препаратов проводилась среди всех участников исследования.

В среднем дети госпитализировались на 2-е сутки от начала заболевания (табл.). Примерно у трети пациентов в группах в анамнезе были проявления атопического дерматита, до 36% больных имели признаки хронической инфекции ротоносоглотки, у 26,9% пациентов из 1-й группы и у 21,4% из 2-й отмечалось их сочетание.

Состояние в обеих группах при поступлении оценивалось как среднетяжелое. Средняя температура тела в группах не достигала фебрильного уровня. 3 ребенка (11,5%) из 1-й группы и 11 больных (39,3%) из 2-й группы были включены в исследование с нормальной температурой тела. У 7 пациентов из 1-й группы (26,9%) и у 5 пациентов из 2-й группы (17,9%) температура на момент включения в исследование была выше 38,0 °C. Выраженность клиниче-

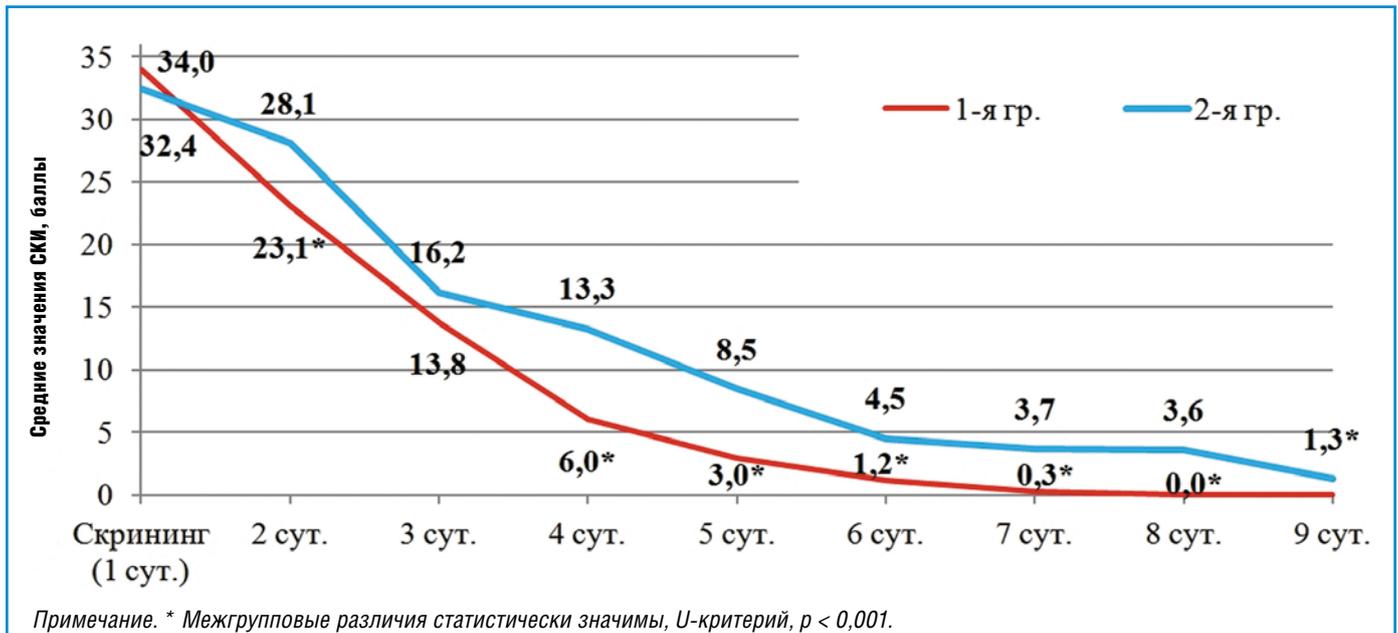


Рис. 1. Изменение выраженности СКИ на фоне лечения

ских синдромов была умеренной в обеих группах без статистически значимых различий. Таким образом, группы были сравнимы по полу, возрасту, срокам госпитализации и начала терапии, спектру сопутствующих заболеваний и исходным клиническим данным.

При поступлении в мазках из носоглотки методом качественной ПЦР в 1-й группе у 9 детей (34,6%) возбудителей обнаружить не удалось. В 30,8% случаев (8 детей) были выделены РНК РВ, у 4 больных — РНК вируса гриппа В, у 1 ребенка — РНК РСВ. У 3 детей из 1-й группы в мазках слизистой носоглотки выявлялись нуклеиновые кислоты нескольких возбудителей: по одному случаю — комбинация РНК от двух возбудителей: РВ и вирус парагриппа 3-го типа, РСВ и гриппа В, в одном случае — были выявлены РНК сразу трех возбудителей: вируса гриппа В, РСВ и РВ. Во 2-й группе в 25% случаев (7 детей) не удалось выявить возбудителей ОРИ. Среди положительных результатов ПЦР-диагностики доминировали (66,7%) РВ (13 больных в виде моновозбудителя, у 1 ребенка — в комбинации с РСВ). У трех больных были выделены РНК РСВ, у двух — вируса парагриппа 2-го типа и по одному ребенку с РНК вируса гриппа В, парагриппа 4-го типа и метапневмовируса.

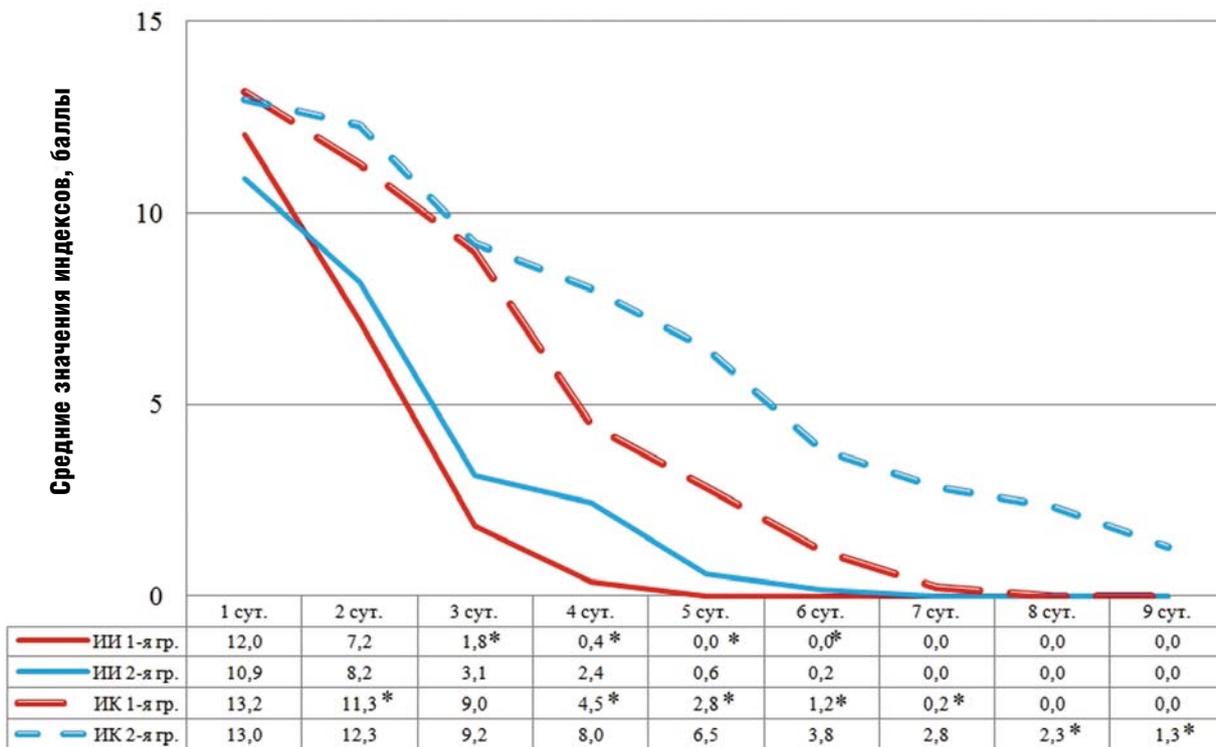
Анализ эффективности Эргоферона с использованием первичных критериев показал его преимущество по сравнению с плацебо. «Площадь под кривой» для СКИ за 9 дней составила в 1-й группе $64,3 \pm 20,0$ (баллы \times дни) против $94,7 \pm 22,2$ (баллы \times дни) во 2-й группе (U-критерий, $p < 0,001$). Статистически значимые различия средних значений СКИ отмечались во 2-й и с 4-го по 9-й дни наблюдения (U-критерий, $p < 0,005$), а на 3-и сутки значения СКИ составляли $13,8 \pm 6,1$ балла и $16,2 \pm 7,2$ балла, $p = 0,026$ (рис. 1).

По данным частотного анализа доли пациентов с полным выздоровлением в 1-й группе были большими, начиная с 5-го дня, первичный критерий эффективности был достигнут всеми детьми из 1-й группы на 8-е сутки. Во 2-й группе ни один пациент не имел нулевых значений СКИ на 9 сутки, хотя среднее значение СКИ на 9 сутки во 2-й группе достигло $1,3 \pm 0,46$ и пациенты не требовали продолжения стационарного лечения. Средний срок достижения пациентами 1-й группы нулевого значения СКИ, оцениваемый по дню госпитализации, на котором был зарегистрирован данный результат, составил $6,0 \pm 0,8$ дней (достоверно отличается от 9, одновыборочный t-критерий, $p < 0,001$).

Результаты оценки эффективности применения Эргоферона по вторичным критериям также продемонстрировали его преимущество перед плацебо. Средние показатели утренней и вечерней температуры снизились до нормального уровня уже по завершении 2 суток терапии при отсутствии значимых межгрупповых различий. Частотный анализ выявил, что в 1-й группе все дети достигли нормальных значений утренней температуры уже к окончанию трех суток терапии, в то время как во 2-й группе нормализация температуры у всех детей произошла на 6-е сутки наблюдения (двухсторонний F-критерий, $p = 0,005$), даже с учетом того, что исходно во 2-й группе доля детей с нормальной температурой тела была в 3,5 раза большей (39,3% против 11,5% в 1-й группе). При анализе изменений вечерней температуры тела была получена аналогичная закономерность: на 4-е сутки наблюдения 100% пациентов 1-й группы имели нормальную температуру тела. Во 2-й группе аналогичный результат был достигнут на 5-е сутки. У трех пациентов из 2-й группы в ходе лечения отмечалось повышение температуры вплоть до 4-го дня наблюдения. На момент включения в исследование температура тела у них была субфебрильной и подъем до $37,5$ – $37,6$ °C начинался после непродолжительного периода нормальной температуры. Этим больным была назначена антибактериальная терапия. В 1-й группе подобной отрицательной динамики не зарегистрировано.

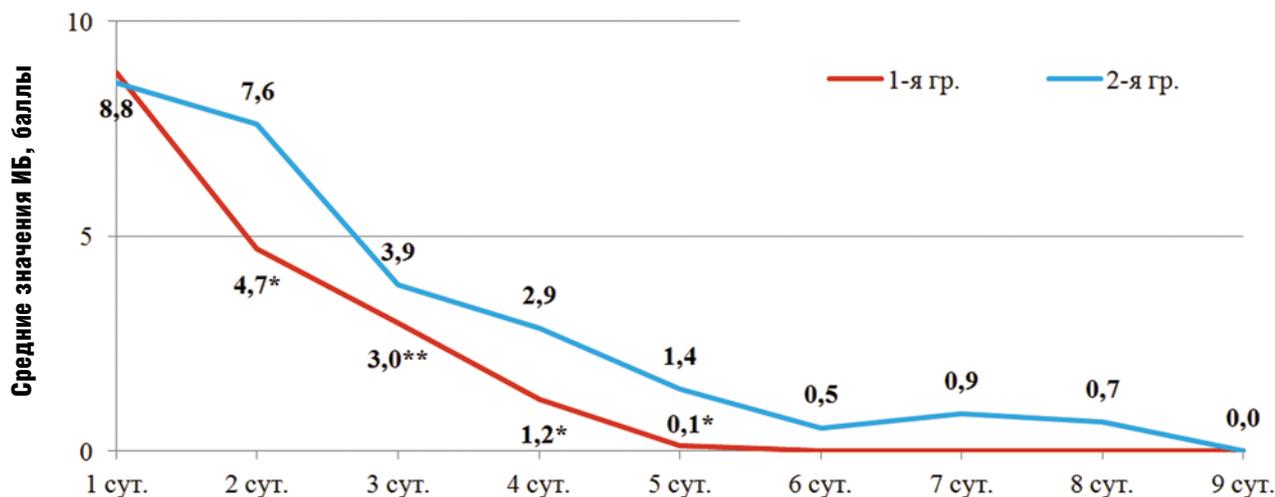
При оценке изменения групповых интегральных индексов было показано, что в 1-й группе наблюдалась более выраженная положительная динамика (рис. 2, 3). Средние значения ИИ в 1-й группе достигали нулевых значений к 3-м суткам ($2,8 \pm 0,8$), а нормализация ИИ у всех детей из 1-й группы зафиксирована к 5-м суткам. Во 2-й группе в среднем нормализация ИИ происходила к исходу 5-х суток — $4,5 \pm 0,96$, а у всех пациентов ИИ достиг минимума на 7-е сутки наблюдения ($p < 0,001$).

Выраженность катарального синдрома также прогрессивно уменьшалась в обеих группах: спустя 3-е суток лечения средние значения ИК снизились в 2,9 раза и в 1,6 раза в 1-й и во 2-й группах соответственно. Сроки достижения нулевых значений ИК в среднем в 1-й группе составили $6,0 \pm 0,8$ суток, а к 8-м суткам наблюдения катаральный синдром был купирован у всех детей. Во 2-й группе полное купирование воспалительных проявлений ОРИ не было достигнуто



Примечание. * Межгрупповые различия статистически значимы, U-критерий, $p < 0,001$.

Рис. 2. Динамика выраженности синдрома интоксикации и катарального синдрома на фоне лечения



Примечание. * Межгрупповые различия статистически значимы, U-критерий, $p < 0,001$; ** межгрупповые различия статистически значимы, U-критерий, $p = 0,015$.

Рис. 3. Выраженность БОС (ИБ) на фоне лечения

даже к 9-м суткам наблюдения — дети были выписаны с остаточными проявлениями катарального синдрома (среднее значение в 1-й группе достоверно отличается от 9, одновыборочный t-критерий, $p < 0,001$).

Показатель БОС реагировал на проводимое лечение более динамично, чем индекс катаральных явлений (рис. 4). Спустя двое суток лечения средние значения ИБ снизились более чем в 2 раза (в 1-й группе — в 2,9 раза, во 2-й — в 2,2 раза), а нулевых значений достигли к 6-м суткам и к 9-м суткам в 1-й и во 2-й группах соответственно. Средние сроки достижения минимальных (нулевых) значений ИД

в группах составили в 1-й группе $4,1 \pm 0,33$ суток и $6,9 \pm 0,36$ суток во 2-й группе (U-критерий, $p < 0,001$). Полное купирование БОС у 100% участников из 1-й группы было достигнуто на 6-е сутки, а во 2-й группе — к 9-м суткам наблюдения.

У 8 детей из 2-й группы (включая трех детей с подъемом температуры) в первые 3–4 дня терапии отмечалось умеренное усиление выраженности БОС. Данные особенности определили больший объем терапии у этих больных. В 1-й группе ни у одного ребенка не было зарегистрировано нарастание БОС.



Эргоферон

Мощный противовирусный препарат с противовоспалительным и антигистаминным эффектами, с изученным механизмом действия и высоким уровнем доказательности¹

-  Быстрый клинический результат уже с первого дня терапии ОРВИ и гриппа²
-  Активен в отношении основных респираторных вирусов⁴
-  Снижает потребность в симптоматической терапии в 2 раза³
-  Разрешен к применению у детей с 6-ти месяцев⁴



Пер. № 007362/10



ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг»
Россия, 127473, Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9
Тел./факс: (495) 276-15-71, www.materiamedica.ru

1. <https://clinicaltrials.gov>, <http://grls.rosminzdrav.ru>
2. Н.А. Геппе, Е.Г. Кондюрина, Антибиотики и химиотерапия, 2014, 59; 5—6
3. А.Л. Заплатников, Е.Г. Кондюрина, Детские инфекции 2015, №3
4. На основе инструкции по медицинскому применению препарата Эргоферон

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

В ходе проведения исследования не было зарегистрировано каких-либо побочных эффектов, связанных с приемом препаратов.

Среднее значение оценки эффективности терапии, данной врачом-исследователем по шкале CGI, в 1-й группе составило $3,7 \pm 0,49$ балла против $2,6 \pm 0,69$ балла во 2-й группе ($p < 0,005$). Родители оценивали эффективность терапии ОРВИ в среднем близко к максимальной оценке ($4,7 \pm 0,45$ балла) в 1-й группе, статистически меньше был этот показатель во 2-й группе ($3,0 \pm 1,86$ балла). С учетом того, что ни в одном случае в ходе проведения исследования врачом не было зафиксировано развития нежелательных явлений, врачебная оценка безопасности/переносимости по шкале CGI была максимальной в обеих группах. В то же время переносимость терапии, субъективно оцениваемая родителями участников исследования, в обеих группах была положительной, но статистически значимо различалась: в 1-й группе она составила $3,6 \pm 0,57$ балла, во 2-й группе — $2,4 \pm 1,31$ балла.

Обсуждение

Клиническая картина ОРВИ у детей, прежде всего, зависит от свойств возбудителя, взаимодействия с ним иммунной системы ребенка и воздействия факторов окружающей среды. В основе поражения нижних отделов респираторного тракта лежит не только воспаление, но и повышение чувствительности рецепторного аппарата бронхиального дерева. Все проявления заболевания запускаются и поддерживаются едиными механизмами, и для их быстрого купирования требуется комплексное терапевтическое воздействие. Традиционно для лечения ОРВИ рекомендуются симптоматическая терапия и средства контроля над кашлем. Протоколы купирования БОС при вирусной инфекции в настоящее время не совершенны. Поэтому перспективным является применение препаратов, которые способны комплексно воздействовать на основные звенья патогенеза БОС. В данном исследовании назначение Эргоферона, который обладает выраженным противовирусным действием в отношении широкого спектра возбудителей ОРВИ, регулирующим влиянием на компоненты иммунного воспаления, а также значительным противовоспалительным и антигистаминным потенциалом [13, 18–20], позволило существенно сократить выраженность и продолжительность симптомов респираторных инфекций в целом и синдрома обструкции нижних отделов респираторного тракта. В 1-й группе не было зарегистрировано ухудшения течения ОРВИ, в частности БОС, эпизодов подъема температуры, в то время как в группе детей, получавших в составе комплексной терапии ОРВИ плацебо, потребовалось назначение антибактериальных препаратов трем детям, усиление выраженности БОС было отмечено у 8 пациентов. Таким образом, по первичным и вторичным критериям оценки эффективности Эргоферон продемонстрировал статистически значимое превосходство над плацебо.

Выводы

1. Результаты ПЦР-диагностики свидетельствуют, что в мазках из ротоглотки у большинства детей дошкольного возраста с острыми обструктивными бронхитами выделяются РНК вирусов, с доминированием риновирусов.
2. Применение у детей Эргоферона в комплексной терапии обструктивных бронхитов по сравнению с плацебо позволяет быстрее купировать не только катаральный и интоксикационный синдромы, но и синдром бронхиальной обструкции, предотвращает развитие бактериальных осложнений, усиление БОС и хорошо переносится пациентами. ■

Литература

1. Германова О. Н., Голубева М. В., Барычева Л. Ю. Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. № 4. С. 42–48.

2. Lopez Perez G., Morfin Maciel B. M., Navarrete N. et al. Identification of influenza, parainfluenza, adenovirus and respiratory syncytial virus during rhinopharyngitis in a group of Mexican children with asthma and wheezing // *Rev Alerg Mex.* 2009, May-Jun; 56 (3): 86–91.
3. Sun H., Sun Q., Jiang W. et al. Prevalence of rhinovirus in wheezing children: a comparison with respiratory syncytial virus wheezing // *Braz J Infect Dis.* 2016, Mar-Apr; 20 (2): 179–183.
4. Garcia-Garcia M. L. 1., Calvo C., Falcon A. et al. Role of emerging respiratory viruses in children with severe acute wheezing // *Pediatr Pulmonol.* 2010. Jun; 45 (6): 585–591.
5. Gern J. E. Mechanisms of virus-induced asthma // *The Journal of Pediatrics.* 2003, Feb. Vol. 142, Issue 2, Part B, p. S9–S14.
6. Абатуров А. Е., Русакова Е. А. Иммуногенетические аспекты противовоспалительной терапии острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста // *ЗР.* 2015. № 7 (67). С. 41–45.
7. Мизерницкий Ю. Л. Современные интерферонотерапии при острых респираторных вирусных инфекциях у детей // *Медицинский совет.* 2015. № 14. С. 81–83.
8. Лукушкина Е. Ф., Баскакова Е. Ю. Выбор рациональной терапии острых респираторных инфекций как предупреждение полипрагмазии у детей // *ПМЖ.* 2016. Т. 24. № 18. С. 1187–1190.
9. Ершов Ф. И., Шульдяков А. А., Романцов М. Г. Результаты и перспективы использования индукторов интерферона в лечении инфекционных болезней // *Вестник РАМН.* 2013. № 10. С. 46–52.
10. Hayden F. G. Newer influenza antivirals, biotherapeutics and combinations // *Influenza and Other Respiratory Viruses.* 2013, vol. 7, p. 63–75.
11. Haffi Zulla J., Hartman A., Hoppers M. et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 b/3 trial // *Lancet Infect Dis.* 2014; 14: 609–618.
12. Becker T. M., Durrani S. R., Bochkov Y. A. et al. Exogenous Interferons Reduce Rhinovirus Replication and Alter Airway Inflammatory Responses // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013; 111 (5): 397–401.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Эргоферон. [Электронный ресурс] Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=135031&t=, свободный (Дата обращения: 09.11.2016).
14. Журавлева М. В., Каменева Т. Р., Черных Т. М. и др. Сравнительная характеристика ряда препаратов для лечения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа // *Доктор.Ру.* 2015; № 13 (114). С. 12–19.
15. Усенко Д. В. Эргоферон: результаты клинических исследований при ОРВИ у детей // *Практика педиатра.* 2015; 4: 66–70.
16. Rafalsky V., Averyanov A., Bart B. et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial // *Int J Infect Dis.* 2016, Oct; 51: 47–55.
17. Шиловский И. П., Прозорова М. С., Хаитов М. Р. Способность препарата Эргоферон подавлять инфицирующую активность респираторно-синцитиального вируса in vitro // *Иммунология.* 2015. Т. 36, № 4. С. 216–219.
18. Кондюрина Е. Г., Заплатников А. Л., Елкина Т. Н. и др. Многоплановая оценка схем терапии острых респираторных инфекций в условиях рутинной педиатрической практики // *Антибиотики и химиотерапия.* 2016. Т. 61. № 5–6. С. 8–20.
19. Секирина М. А., Тарасов С. А., Горбунов Е. А. и др. Новые возможности в терапии бронхиальной астмы с использованием препаратов, содержащих релиз-активные антитела // Всероссийская конференция «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии. Уфа. 2013. С. 108–109.
20. Сабитов А. У., Ершова А. В. Оптимизация лечения острой респираторной вирусной инфекции у детей с бронхиальной астмой // *Практическая медицина.* 2015. № 2 (87). С. 85–90.

Эффективность использования композиции эфирных масел для профилактики острых респираторных инфекций в организованных детских коллективах

Е. И. Данилова¹, кандидат медицинских наук

О. Ю. Трусова, кандидат медицинских наук

В. В. Суменко, кандидат медицинских наук

А. Н. Рощупкин, кандидат медицинских наук

Е. К. Конева

ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Рассмотрены подходы к комплексной профилактике острых респираторных вирусных инфекций у детей с применением ингаляционного воздействия натуральных эфирных масел.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, профилактика, эфирные масла.

Abstract. Approaches to complex prevention of acute respiratory viral infections in children, using inhalation effect of natural essences, were considered.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, prevention, essential oils.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — это группа острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания, развивающихся в результате аэрогенного инфицирования различными возбудителями (респираторными вирусами, бактериями, атипичными микроорганизмами). ОРИ занимают одну из основных позиций в структуре общей заболеваемости населения России. При этом наиболее часто ОРИ отмечаются в педиатрической практике: более чем в 2,5–4 раза чаще, чем у взрослых [1]. Для того чтобы повысить общую резистентность организма, проводят так называемую комплексную профилактику, включающую ограничение контактов ребенка с заболевшими, проведение санитарно-гигиенических мероприятий, удлинение времени пребывания ребенка на воздухе, а также специфические (прием противовирусных препаратов) и неспецифические методы (прием иммуностимулирующих и гомеопатических препаратов, витаминотерапия). Такой комплексный подход позволяет снизить риск возникновения простудных заболеваний [2–4]. Одним из основных способов профилактики ОРИ является проведение массовой вакцинации. Однако, как показывает практика, этих мероприятий недостаточно. Они позволяют охватить лишь 5% населения [5]. Остальные члены коллектива не получают адекватной противоинфекционной защиты. Профилактические и оздоровительные мероприятия в образовательных учреждениях предполагают совместную деятельность администрации, медицинского персонала, педагогов, родителей [6]. Предлагаемая система медико-психолого-педагогического контроля за состоянием здоровья и развитием воспитанников образовательных учреждений позволяет на ранних сроках выявлять отклонения и оказывать своевременную помощь (Приказ № 176/2017 от 30.05.2002 г. «О мерах по улучшению охраны здоровья детей в РФ»). Пытаться бороться с респираторными вирусными инфекциями можно индивидуально, но все чаще вопросы профилактики беспокоят руководителей организованных детских коллективов. Уже есть опыт «коллективной» профилактики респираторной инфек-

ции. Многие детские организованные учреждения в сотрудничестве с врачами-педиатрами используют различные способы профилактики, которые включают вакцинацию и средства для элиминационной терапии [7, 8]. Именно поэтому перспективным методом групповой профилактики ОРИ в коллективах представляется групповая ароматерапия. Ароматерапия — это ингаляционное воздействие натуральных эфирных масел, обладающих ярко выраженными бактерицидными, антисептическими, противовирусными, противовоспалительными свойствами. Ароматерапия улучшает качественный состав микрофлоры верхних дыхательных путей и их проходимость, повышает местный иммунитет [9, 10]. Поэтому в настоящее время все больше внимания в профилактике ОРИ в педиатрии уделяется применению средств, содержащих эфирные масла. Среди них заслуживает внимания масло Дыши — продукция российского производителя. Масло Дыши представляет собой композицию натуральных эфирных масел.

Компоненты, входящие в его состав:

- масло мятное (без ментола) (*Oleum menthae*) 35,45%;
- масло эвкалиптовое (*Oleum eucalypti*) 35,45%;
- масло каепутовое (*Oleum cajeputi*) 18,50%;
- левоментол (*Levomenthol*) 4,10%;
- масло винтергринное (гаультерии лежачей) (*Oleum wintergreen*) 3,70%;
- масло можжевельное (*Oleum juniperi*) 2,70%;
- масло гвоздичное (*Oleum caryophylli*) 0,10%.

Компоненты масла Дыши обладают следующими свойствами:

Эфирное масло можжевельника предотвращает распространение простудных заболеваний, повышает сопротивляемость организма.

Эфирное масло мяты обладают бодрящим и болеутоляющим эффектом. В ароматической композиции масла Дыши свежий и бодрящий запах мяты доминирует. Облегчает дыхание при насморке. Применяется в качестве анальгетика (снимает головную боль) при простудных заболеваниях.

Эфирное масло гвоздики используется в качестве антисептика и обезболивающего средства. Оказывает сильное противовоспалитель-

¹ Контактная информация: danilowa@list.ru

Характеристика участников исследования

Показатель	1-я группа, класс 1 «А», n = 29	2-я группа, класс 1 «Б», n = 27	3-я группа, класс 2 «А», n = 30	Контрольная группа, класс 2 «Б», n = 30	p
Возраст (в годах) ± стандартное отклонение	6,97 ± 0,45	6,96 ± 0,47	7,94 ± 0,36	7,97 ± 0,44	> 0,05
Пол (жен./муж.), абс.	13/16	12/15	18/12	16/14	> 0,05



Рис. 1. Количество детей, заболевших ОРИ в течении трех месяцев



Рис. 2. Количество детей с осложнениями ОРИ

тельное действие. Пары эфирного масла гвоздики обеззараживают воздух.

Эвкалипт повышает устойчивость к инфекционным заболеваниям. Эфирное масло эвкалипта применяется при простуде и гриппе, угнетает жизнедеятельность болезнетворных бактерий.

Эфирное масло каепута получено из вечнозеленого дерева каепута (второе название — «белое чайное дерево»), популярно как средство для лечения простудных заболеваний. Оказывает противовоспалительное и тонизирующее действие. Используется в качестве антисептика.

Винтергриновое масло, полученное из листьев гаультерии, уменьшает воспалительные процессы органов дыхания.

Левоментол — ментол природного происхождения. Оказывает умеренное спазмолитическое действие, уменьшает выраженность симптомов острого ринита, фарингита, ларингита и бронхита.

Форма выпуска препарата: флакон 10 мл из темного стекла с капельницей. Эффективность масла Дыши была неоднократно подтверждена клиническими исследованиями как средства для терапии ОРИ [11, 12].

Цель нашего исследования: оценить эффективность использования масла Дыши для профилактики ОРИ в организованных детских коллективах.

Материалы и методы исследования

Нами было проведено открытое сравнительное рандомизированное контролируемое исследование. Под наблюдением находились дети в возрасте 7–8 лет, обучающиеся в 1–2 классах общеобразовательной школы № 23 г. Оренбурга.

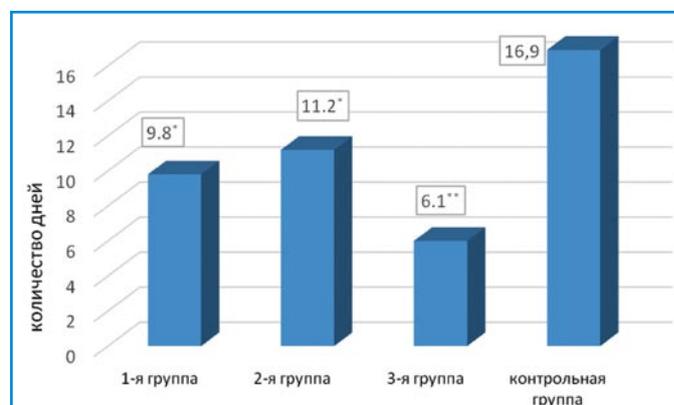
Всего в исследование было включено 116 человек. Все учащиеся были разделены на 4 группы: 1-я группа — учащиеся 1-го «А» класса (29 человек) применяли масло Дыши только в классе в течение учебного дня 1 раз в объеме 3 капли на салфетку за учебные 4 часа на площадь класса 48 м². Салфетка размещалась на радиаторе отопления (учебный процесс завершался к 12:30). 2-я группа — учащиеся 1-го «Б» класса (27 человек) применяли масло Дыши только дома, также по 3 капли на салфетку, которая размещалась на радиаторе в комнате ребенка. 3-я группа — учащиеся 2-го «А» класса (30 человек) использовали масло Дыши и в классе, и дома по той же схеме. 4-я группа — учащиеся 2-го «Б» класса (30 человек) масло Дыши не применяли (контрольная группа) (таб.).

Отбор детей в группу наблюдения осуществлялся по следующим критериям:

- дети 7–8 лет, посещающие занятия в школе;
 - здоровые дети (без катаральных проявлений).
- Критерии исключения:
- указания на непереносимость компонентов препарата в анамнезе;
 - наличие аллергических реакций в анамнезе у ребенка;
 - отягощенный аллергоанамнез родителей;
 - наличие тяжелых клинически значимых неврологических, эндокринологических, сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, печеночных, почечных заболеваний в анамнезе;
 - дети, страдающие хроническими инфекционными заболеваниями (туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ и т. п.);
 - дети, страдающие бронхиальной астмой.

Первый — диагностический — этап включал отбор детей, анкетирование членов семьи (матери и отца), изучение медицинских карт для получения сведений по раннему анамнезу жизни (форма 112), фоновой патологии, заболеваемости (форма 026), жилищным условиям, изучение сведений журнала профилактических прививок, изучение сведений журнала учета инфекционных заболеваний (форма 060/у).

Анализ данных из форм 112 показал, что каждый пятый школьник имеет хроническую патологию верхних дыхательных путей. Перед поступлением в школу у 24,8% детей выявлялась хроническая пато-



Примечание. * p < 0,05; ** p < 0,001 достоверность различий с контрольной группой.

Рис. 3. Среднее число пропущенных дней за 3 месяца

ПРОФИЛАКТИКА ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



ОДОБРЕНО
объединением
ЛОР-педиатров

Масло Дыши

Композиция эфирных масел для пассивных ингаляций

- На 65% уменьшает вероятность заболевания ОРВИ¹.
- Способствует развитию местного иммунного ответа².
- Не вызывает привыкания, обладает низкой реактогенностью.

ОБЩЕЕ НЕДОМОГАНИЕ



Дыши напиток с липой для детей

Обильное питье без парацетамола

- Напиток с экстрактами цветков липы и ромашки, цинком и витамином С.
- Компоненты препарата:
 - Обладают противовоспалительными, антимикробными и антиоксидантными свойствами.
 - Стимулируют защитные реакции организма.



ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЕ, КАШЕЛЬ



Дыши согревающий гель для детей

Композиция из 5 эфирных масел, левоментола и барсучьего жира

- Барсучий жир активизирует кровообращение и оказывает согревающее действие.
- Эфирные масла геля обладают противовирусными, противовоспалительными и обезболивающими свойствами.



ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА, НАСМОРК

Пластырь-ингалятор Дыши

Медицинское изделие

- Нормализует дыхание при заложенности носа, облегчает засыпание.
- Содержит 5 эфирных масел и левоментол.
- Действует до 8 часов.



ДИСКОМФОРТ В ГОРЛЕ

Дыши пастилки с медом и ромашкой для детей

- Пастилки на основе натуральных компонентов при дискомфорте в горле.



АКВИОН
www.akvion.ru

Подробная информация на сайте масло-дыши.рф

¹ Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Кайб И.Д., Мальченко Л.А., Ушакова С.А. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Том 11. – № 2.

² Красавина Н.А., Биянов А.Н., Старцева С.Е. Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями // Лечащий врач. – 2011. – Октябрь. – № 9.

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

Реклама

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

логия верхних дыхательных путей: гипертрофия небных миндалин 2-й степени, аденоиды 2-й степени, хронический тонзиллит.

Следующий этап — профилактический — заключался в применении масла Дыши в течение первого месяца ежедневно по 3 капли на салфетку в виде пассивных ингаляций, 2-й месяц — использование препарата 1 раз в 3 дня, 3-й месяц — катаральное наблюдение. В первый месяц осмотр детей проводился 2 раза в неделю, на втором месяце дети осматривались 1 раз в 10 дней с оценкой жалоб, общего состояния здоровья, наличия или отсутствия клинических признаков ОРВИ: ринорея, затрудненное носовое дыхание, гиперемия зева, повышение температуры тела.

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica, версия 10.0. Анализ полученных данных проводился с помощью параметрических и непараметрических методов статистики, с представлением средней арифметической (M), стандартной ошибки среднего (m). Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах применялся непараметрический U -критерий Манна-Уитни. Для оценки распределения качественных признаков в группах применялся частотный анализ. Межгрупповые различия при сравнении частот выявлялись по критерию χ^2 . Величина ошибки первого рода (α) была установлена при $p = 0,05$. Определялся показатель отношения шансов и доверительный интервал. Отношение шансов (odds ratio) определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе.

Результаты

Клинический анализ состояния детей, находящихся под нашим динамичным наблюдением, показал, что на протяжении трех месяцев заболели ОРВИ 28,4% всех детей, участвовавших в исследовании. Причем 60,0% заболевших составили дети контрольной группы. Общая заболеваемость в группах представлена на рис. 1.

Число заболеваний ОРВИ в 4-й группе составило 60% (18 детей), что достоверно выше, чем у детей других групп: так, в 3-й группе заболеваемость составила 6,7% (2 ребенка) ($ОШ = 20,3$; $ДИ = 4-101,4$; $\chi^2 = 16,3$; $p \leq 0$), в 1-й группе было 6 заболевших детей, что составило 20,7% ($ОШ = 5,8$; $ДИ = 1,8-18,3$; $\chi^2 = 7,9$; $p = 0,005$), и во 2-й группе 7 детей — 25,9% ($ОШ = 0,2$; $ДИ = 0,1-0,7$; $\chi^2 = 6,4$; $p = 0,012$). Наибольшее число случаев заболевания ОРВИ отмечено в контрольной группе, где профилактика ОРВИ маслом Дыши не проводилась. У детей контрольной группы заболевание протекало наиболее тяжело, отмечались осложнения: трахеит, бронхит, пневмония (рис. 2).

Полученные данные показали, что дети 3-й группы, которые получали профилактику маслом Дыши в школе и дома, перенесли ОРВИ без осложнений. У детей 1-й группы, которые получали профилактику маслом Дыши в школе, осложнения составили 6,9% (2 ребенка) ($ОШ = 67,5$; $ДИ = 12-379,9$; $\chi^2 = 31,7$; $p = 0$), и у детей 2-й группы, применявших масло Дыши дома, развились осложнения средней степени тяжести в виде трахеита у 7,4% (2 ребенка) ($ОШ = 62,5$; $ДИ = 11,1-352,9$; $\chi^2 = 29,9$; $p = 0$), что достоверно ниже по сравнению с контрольной группой, в которой дети имели тяжелые осложнения ОРВИ в виде бронхитов и пневмоний в 83,3% случаев.

При анализе посещения учебных занятий нами было установлено, что наибольшее количество пропущенных дней по болезни отмечено в контрольной группе и в среднем составило $16,9 \pm 1,8$ дня, в сравнении с 3-й группой, где среднее количество пропущенных дней — $6,1 \pm 1,4$. В 1-й группе среднее количество пропущенных дней составило $9,8 \pm 2,5$ дня, во 2-й группе — $11,2 \pm 2,1$ дня (рис. 3).

Общее количество дней, пропущенных детьми в трех исследуемых группах, составляет 39,8% от количества пропущенных дней в контрольной группе.

Таким образом, композиция эфирных масел Дыши в профилактике острых респираторных заболеваний в организованных детских коллективах показала высокую эффективность. Масло Дыши хорошо

переносится детьми, удобно в применении, не требует использования аппаратуры для проведения ингаляции, безопасно для детей. Все учителя положительно оценили профилактику ОРВИ с использованием масла Дыши, отметив снижение заболеваемости у школьников и уменьшение количества пропущенных учебных дней.

Заключение

1. Наше исследование подтвердило эффективность масла Дыши для профилактики ОРВИ в организованных детских коллективах.
2. Аллергических реакций за период проведения профилактических мероприятий не было отмечено ни у одного ребенка, что говорит о хорошей переносимости масла Дыши.
3. Физиологичное введение композиции эфирных масел Дыши путем вдыхания с воздухом способствует непосредственному антисептическому и противовоспалительному действию на слизистую оболочку респираторного тракта, что позволяет сохранить здоровье детей в детских коллективах.
4. Комплексный подход, включающий межведомственное взаимодействие, контакт с родителями, коллективные формы профилактики в условиях организованного детского коллектива с применением безопасных профилактических мероприятий минимального объема с использованием ароматерапии, можно рассматривать как важное направление профилактической медицины.
5. Бесконтактные ингаляции маслом Дыши могут стать методом выбора для профилактики ОРВИ на рабочем месте, позволяющим сохранить присутствие ребенка в школе и продолжать обучение без перерывов на болезнь. ■

Литература

1. Коровина Н.А., Заплатников А.Л. Острые респираторные вирусные инфекции в амбулаторной практике врача-педиатра. М., 2005. 61 с.
2. Лыткина И.Н., Волкова Н.А. Оценка эффективности некоторых современных препаратов при проведении неспецифической профилактики ОРВИ в детских организованных коллективах // Детские инфекции. 2004. № 4. С. 49–54.
3. Селькова Е.П. Профилактика и лечение острых респираторных вирусных инфекций. Пособие для врачей. М., 2004. 48 с.
4. Заплатников А.Л. Новые возможности профилактики и лечения ОРВИ у детей: эффективность и безопасность. Материалы V научно-практической конференции «Фармакотерапия в педиатрии — 2005» // Поликлиника. 2006. № 1. С. 10.
5. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. Руководство для врачей. М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006.
6. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
7. Гаращенко Т.И. Роль элиминационной терапии в профилактике острых респираторных заболеваний в организованных детских коллективах // Педиатрия. 2008. № 5. С. 97–101.
8. Гаращенко Т.И. Сезонная ирригационная терапия, как метод профилактики респираторных заболеваний в условиях мегаполиса у детей школьного возраста с патологией ЛОР-органов // Российская оториноларингология. 2007. № 5. С. 47–49.
9. Cermelli C., Fabio A., Fabio G., Quaglio P. Effect of eucalyptus essential oil on respiratory bacteria and viruses // Curr Microbiol. 2008, Jan; 56 (1): 89–92.
10. Chaieb K., Hajlaoui H., Zmantar T., Ben Kahla-Nakbi A., Rouabhia M., Mahdouani K., Bakhrouf A. The Chemical Composition and Biological Activity of Clove Essential Oil, Eugenia caryophyllata (Syzigium aromaticum L. Myrtaceae): A Short Review // Phytother. Res. 2007, 21, 501–506.
11. Карпова Е.П., Соколова М.В. Ирригационная терапия аллергического ринита у детей // Вестник оториноларингологии. 2007. № 5. С. 23–24.
12. Котова Е.Н., Пивнева Н.Д. Препараты эфирных природных масел в терапии острых ринитов у грудных детей // Педиатрия. 2014. Т. 93. № 1. С. 43–47.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	17.01–13.02	1 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	13.01–09.02	1 мес
Клиническая иммунология и аллергология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	09.01–07.02	1 мес
Дерматовенерология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	12.01–08.02	1 мес
Неврология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней, Москва	Неврологи	10.01–20.02	1 мес
Нефрология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Нефрологи	10.01–06.02	1 мес
Поражение почек в практике клинициста	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра, Москва	Врачи лечебных специальностей	20.01–16.02	1 мес
Детская эндокринология	РМАПО, кафедра детской эндокринологии, Москва	Детские эндокринологи	11.01–07.02	1 мес
Современные достижения медицинской генетики	РМАПО, кафедра медицинской генетики с курсом пренатальной диагностики, Москва	Преподаватели медицинских ВУЗов и образовательных учреждений ДПО	11.01–07.02	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии детского возраста, Москва	Детские неврологи	11.01–07.02	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	12.01–10.05	4 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	19.01–03.03	2 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	11.01–07.02	1 мес

А

Аллергология

Дермографическая крапивница: современные представления о диагностике и лечении заболевания/ О. Ю. Олисова, Н. Г. Кочергин, О. А. Косоухова, П. В. Колхир. № 4. С. 28.

Лечение пищевой аллергии: современные подходы/ Д. Ш. Мачарадзе. № 4. С. 12.

Нестероидные противовоспалительные препараты как причины обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (часть 1)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова, И. Э. Михайлова. № 4. С. 7.

Нестероидные противовоспалительные препараты как причины обострения астмы и других респираторных заболеваний: диагностика и лечение (часть 2)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова, И. Э. Михайлова. № 5. С. 82.

Особенности клинического течения и индивидуализированный подход к лечению пациентов с бронхиальной астмой при сочетании с ожирением/ Е. Ф. Глушкова, Т. Н. Суворенко. № 4. С. 21.

Б

Бронхопульмонология

Комбинированные бронхолитики в терапии ХОБЛ/ Ю. М. Колонтарева, Е. Н. Барабанова. № 12. С. 85.

Коррекция перекисного окисления липидов у больных бронхиальной астмой с применением церулоплазмина и импульсного красного излучения/ В. М. Провоторов, Ю. И. Филатова. № 3. С. 94.

Новые возможности оптимизации терапии кашля/ А. Ю. Овчинников, Н. А. Мирошниченко. № 10. С. 5.

Острые респираторные заболевания: современное комплексное лечение/ Г. Н. Кареткина. № 10. С. 26.

Пути снижения частоты обострений ХОБЛ: противовоспалительная терапия, иммунорегуляторы, пульморреабилитация/ [Ф. Ю. Мухарлямов], М. Г. Сычева, М. А. Рассулова. № 10. С. 30.

Стероидные и/или нестероидные препараты в терапии бронхиальной астмы у детей. Выбор в чью пользу?/ В. А. Ревякина. № 11. С. 64.

Технология определения перспективы применения антимикробных препаратов при нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*/ С. Г. Фоминых, Т. Е. Перепичкина, Т. П. Рогова, Е. Н. Рыбина, Л. А. Зубенко. № 10. С. 20.

Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы 2016/ А. А. Визель, И. Ю. Визель. № 4. С. 78.

Г

**Гастроэнтерология/
Гепатология**

Активация иммунной системы и возможности ее регулирования для повышения эффективности лечения СРК/ В. В. Цуканов, Э. В. Каспаров, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких. № 8. С. 24.

Влияние пробиотиков на состояние защитного барьера и иммунную систему желудочно-кишечного тракта/ Д. В. Усенко, С. В. Николаева. № 2. С. 50.

Возможности использования комплексных гомеопатических препаратов при эндоскопическом лечении желчнокаменной болезни/ М. Ф. Заривчацкий, О. Ю. Пирожников, А. Г. Ермашов, А. В. Сандрацкая. № 8. С. 19.

Возможности современной терапии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ Е. М. Приходько, Д. Б. Цурцумия, П. В. Селивёрстов, С. И. Ситкин, В. Г. Радченко. № 8. С. 76.

Вопросы безопасности ингибиторов протонной помпы/ М. Ф. Осипенко, М. А. Скалинская, М. А. Ливзан. № 8. С. 28.

Допплероконтролируемая дезартеризация с мукопексией у пациентов с 3–4 стадией геморроя с периодом наблюдения 6 месяцев/ А. Ю. Титов, М. В. Абрицова. № 8. С. 68.

Дуоденогастральный рефлюкс и фармакологическая кислотосупрессия как факторы, лимитирующие взаимозаменяемость препаратов рабепразола натрия/ С. Ю. Сереброва, А. Б. Прокофьев, Л. М. Красных, Г. Ф. Василенко, М. В. Журавлева, Е. В. Ших, Г. В. Раменская, В. В. Кукуев, В. В. Архипов, Б. К. Романов. № 2. С. 55.

Иммунологические аспекты синдрома раздраженного кишечника/ С. В. Бельмер. № 8. С. 14.

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. № 6. С. 81.

Клинико-лабораторные критерии в оценке эффективности терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ И. В. Козлова, Ю. Н. Мясина, О. Е. Бадиева, Т. А. Тихонова, М. А. Осадчук. № 4. С. 125.

Клинико-экономический анализ применения пробиотиков для профилактики антибиотик-ассоциированной диареи и лечения острой инфекционной диареи у детей/ К. В. Герасимова, Е. В. Деркач, В. К. Федяева, О. Ю. Реброва. № 10. С. 88.

Клинические особенности различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в возрастном аспекте/ О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов. № 1. С. 69.

Нестероидные противовоспалительные препараты: оценка рисков и пути повышения безопасности терапии/ М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова, М. Б. Костенко. № 5. С. 78.

Оптимизация диагностики острого панкреатита с использованием трансрезонансного функционального топографа/ В. В. Масляков, А. В. Брызгунов. № 8. С. 33.

Опыт применения будесонида в лечении аутоиммунного гепатита и его вариантной формы/ К. Л. Райхельсон, М. К. Прашнова, Н. В. Марченко, С. Н. Мехтиев, Е. Н. Зиновьева. № 2. С. 45.

Особенности сопутствующей патологии печени у больных псориазом/ Л. А. Юсупова. № 8. С. 41.

Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом/ Е. А. Маевская, И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, С. В. Чермушкин, Д. Н. Андреев. № 4. С. 117.

Оценка эффективности оригинального комплексного препарата с патогенетическим действием при функциональной диарее и синдроме раздраженного кишечника с диареей: клиническое исследование/ И. А. Подъяпольская, В. О. Казанцева, И. А. Черноусова, В. В. Сущенко. № 5. С. 96.

Препараты висмута в практике врача/ Е. Ю. Плотникова, А. С. Сухих. № 2. С. 60.

Принципы выбора гепатопротекторов в практике терапевта/ С. Н. Мехтиев, С. В. Оковитый, О. А. Мехтиева. № 8. С. 44.

Синдром раздраженного кишечника: современные представления о заболевании и перспективы терапии/ И. Б. Хлынов, Е. Б. Фрезе, О. А. Рябинина, М. В. Чикунова, О. М. Хромцова, Р. И. Акименко. № 3. С. 82.

Что общего между функциональной диспепсией и синдромом избыточного бактериального роста/ Е. Ю. Плотникова, Ю. В. Захарова, Т. Ю. Грачева. № 8. С. 6.

Эффективность и безопасность антисекреторной терапии у пожилых пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/ О. А. Денисова, М. А. Ливзан, А. П. Денисов. № 8. С. 37.

Эффективность и безопасность *Lactobacillus reuteri* DSMZ17648 у инфицированных *Helicobacter pylori*/ Д. С. Бордин, И. Н. Войнован, С. Г. Хомерики, О. Б. Янова, В. А. Ким, Е. В. Быстровская, К. В. Шишин. № 5. С. 106.

Гинекология

Биорегуляционная терапия в профилактике преэклампсии и других осложнений беременности и родов/ В. А. Крамарский, А. С. Таюрская, В. Н. Дудакова, И. В. Ежова, М. А. Черкашина. № 3. С. 38.

Биорегуляция в профилактике нарушений сократительной деятельности матки/ В. А. Крамарский, Ю. В. Трусов. № 12. С. 17.

Гиперактивный мочевой пузырь у женщин, особенности терапии/ Л. А. Ковалева. № 3. С. 34.

Для кого тиболон?/ А. Л. Тихомиров, И. Б. Манухин, Е. И. Манухина, В. В. Казенашев. № 9. С. 78.

Коррекция дисбиоза влагалища как способ улучшения репродуктивных исходов программ ВРТ у пациенток с замершей беременностью после ЭКО и ПЭ в анамнезе/ Е. Б. Рудакова, Л. Ю. Замаховская. № 3. С. 29.

Математическая модель клинического определения вероятности немассивной тромбоэмболии легочной артерии у женщин, бесконтрольно принимающих менопаузальную гормональную терапию/ Л. И. Тюкалова, И. Б. Павлова, Е. В. Коремина, Л. С. Сотникова, Н. Н. Варлакова, С. В. Семенова. № 12. С. 20.

Механизмы формирования резистентности к терапии кандидозного вульвовагинита: пути преодоления и профилактика рецидива/ Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков. № 6. С. 71.

Микродозированная оральная контрацепция с дополнительными возможностями/ А. Л. Тихомиров. № 5. С. 93.

Особенности микробиоты урогенитального тракта во время беременности: роль иммуномоделирующей терапии/ Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков, Р. И. Глушаков, С. А. Карпеев. № 7. С. 61.

Особенности нарушений микробиоценоза влагалища во время беременности у женщин с герпесвирусной инфекцией/ Т. Н. Савченко, Ю. Э. Доброхотова, В. А. Алешкин, О. В. Макаров, М. И. Агаева, С. С. Афанасьев, И. А. Кофриди, Е. А. Воропаева. № 12. С. 8.

Полиморфизм генов гемостаза и метаболизма фолатов в формировании предлежания плаценты/ Н. И. Фадеева, Г. В. Сердюк, М. Г. Николаева, И. А. Мяделец, А. П. Момот. № 3. С. 48.

Предменструальный синдром и мастопатия/ Ч. Н. Мустафин. № 6. С. 66.

Реабилитация женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода/ Е. Н. Кравченко, Е. В. Коломбет. № 8. С. 60.

Система эпидемиологического контроля в акушерском стационаре многопрофильной больницы/ В. Н. Кузьмин. № 12. С. 12.

Современный взгляд на проблему внутриутробной инфекции/ В. Н. Кузьмин, К. Н. Арсланян, Э. И. Харченко. № 3. С. 44.

Тактика взаимодействия акушеров-гинекологов и дерматовенерологов по профилактике врожденного сифилиса/ Г. И. Мавлютова, Л. А. Юсупова, А. Г. Мисбахова. № 4. С. 98.

Д

Дерматовенерология

Алгоритмы ранней диагностики меланомы кожи/ М. А. Уфимцева, В. В. Петкау, А. С. Шубина, Д. Е. Емельянов, А. В. Дорофеев, К. Н. Сорокина. № 12. С. 92.

Аспекты патогенеза и современной терапии акне/ А. А. Кубанов, Т. А. Сысоева, А. С. Бишарова,

И. Б. Мерцалова. № 11. С. 30.

Биорегуляционные принципы антигомотоксической терапии в комбинированном лечении atopического дерматита/ Т. Ф. Шерина, А. А. Марьяновский. № 11. С. 16.

Возможности гепатопротекторов при псориазе/ Н. Г. Кочергин. № 12. С. 54.

Динамика показателей трихоскопии и фототрихографии у больных нерубцовыми алопециями на фоне комплексного лечения/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, О. А. Селезнева. № 5. С. 45.

Исследование полиморфизма генов цитокинов и системы детоксикации ксенобиотиков — основа персонализированного патогенетического подхода к лечению и профилактике atopического дерматита (обзор)/ И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева, А. Р. Хасанова, Н. А. Кливистская. № 11. С. 25.

Качество жизни больных до и после лечения в условиях дерматовенерологического стационара/ Е. В. Бильдюк, Л. А. Юсупова. № 11. С. 22.

Клинические признаки ABCDE в диагностике диспластического невуса с признаками прогрессирования и начальной меланомы/ О. А. Романова, Н. Г. Артемьева, М. Г. Солохина. № 9. С. 92.

Коморбидные тревожные и депрессивные расстройства у больных красным плоским лишаем с учетом гендерных различий/ К. Ф. Хайретдинова, Л. А. Юсупова. № 11. С. 34.

Оптимизация лечения и профилактики обострений atopического дерматита с учетом основных патогенетических факторов/ А. В. Симонова, И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева. № 5. С. 66.

Особенности патогенеза, клиники, диагностики и терапии розацеа/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова. № 9. С. 81.

Плазмолifting в эстетической косметологии/ З. Ш. Гараева, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, Е. И. Юнусова. № 5. С. 75.

Плоские бородавки: особенности и возможности терапии/ Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, Г. И. Мавлютова, З. Ш. Гараева. № 5. С. 52.

Применение методов метаанализа эффективности antimикотических препаратов в лечении микозов кожи/ Е. В. Матушевская, Е. В. Свищевская. № 5. С. 70.

Современные представления о возможностях терапии больных красным плоским лишаем/ К. Ф. Хайретдинова, Л. А. Юсупова. № 11. С. 7.

Фармакоэкономические аспекты терапии онихомикозов/ М. В. Устинов. № 5. С. 56.

Фолликулиты и резистентность к антибактериальной терапии: как лечить?/ Ю. К. Кузнецова, Ю. Ю. Файрузова, К. Ю. Кузнецова, Н. С. Сирмайс. № 5. С. 60.

Эпидермальный барьер: от нормы к патологии/ С. В. Левашева, Э. И. Эткина, Л. Л. Гурьева, Л. И. Бабенкова, Л. Я. Данилова, С. Э. Якута. № 11. С. 13.

Эффективность лечения больных хроническими дерматозами в условиях дерматовенерологического

стационара/ Е. В. Бильдюк, Л. А. Юсупова. № 6. С. 78.

И

Иммунология

Иммуномодуляторы микробного происхождения в лечении и профилактике респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей/ Ф. С. Харламова, О. В. Шамшева, О. В. Кладова, А. Е. Анджели, А. В. Денисова. № 12. С. 48.

К вопросу применения иммунотерапии в лечении злокачественного наружного отита (клинический случай)/ В. Г. Сенченко, Т. М. Приставко, И. Е. Берест. № 12. С. 82.

Клинико-иммунологические показатели у детей с инфекционным мононуклеозом на фоне противовирусной терапии в острый период и в катамнезе/ О. А. Попова, К. И. Чуйкова, В. Л. Якимов, Ю. В. Минакова, Е. И. Петрова. № 11. С. 92.

Обоснованность применения интерферонотерапии при лечении герпесвирусной инфекции в дерматовенерологической практике/ О. А. Гизингер, М. А. Шеметова, О. Р. Зиганшин. № 5. С. 101.

Оценка эффективности интерферона альфа-2b в комбинации с антиоксидантами в отношении вируса гриппа птиц А (H7N9) *in vitro*/ П. Г. Дерябин, Г. А. Галегов. № 2. С. 80.

Инфекции и вакцинопрофилактика

Влияние вакцинопрофилактики против ВПЧ и ПВИ на состояние местного и общего иммунитета у беременных/ Е. В. Данилова, О. Ф. Серова, М. В. Царегородцева, Н. В. Шутикова. № 8. С. 54.

Грипп у взрослых в эпидемическом сезоне 2016 года и возможности противовирусной терапии/ Н. И. Хохлова, Е. И. Краснова, Я. С. Ульянова, В. В. Проворова, М. А. Литвинова, И. В. Куимова, Л. М. Панасенко. № 12. С. 58.

Диагностическая тактика и рекомендации по лечению больных ХГС, инфицированных генотипом 2 ВГС/ О. О. Знойко, К. Р. Дудина, А. Н. Козина, С. А. Шутько, В. В. Огарев, О. В. Калинина, Н. Д. Ющук. № 2. С. 66.

Динамика уровней неоптерина в крови и моче у больных ОРВИ различной этиологии/ М. М. Кутателадзе, К. Р. Дудина, О. О. Знойко, С. А. Шутько, Л. Д. Филина, Н. М. Кравченко, Н. Д. Ющук. № 2. С. 84.

Динамика уровней неоптерина, прокальцитонина и С-реактивного белка в крови у больных с острыми заболеваниями респираторного тракта/ К. Р. Дудина, М. М. Кутателадзе, О. О. Знойко, С. А. Шутько, А. Н. Козина, В. В. Огарев, М. Г. Кулагина, Н. Д. Ющук. № 1. С. 75.

Забывтая болезнь «дифтерия»/ Е. Г. Фокина. № 11. С. 45.

Значение оценки гиперрегенераторной реакции нейтрофилов для ранней диагностики сальмонеллеза/

Н. И. Хохлова, Е. И. Краснова, Д. В. Капустин, О. Б. Шеронова, А. Н. Евстропов. № 11. С. 42.
Иерсиниоз у детей: актуальность проблемы, клинический случай/ Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова. № 12. С. 46.
Изучение эффективности обеззараживателя воздуха нового типа — генератора диоксида хлора на примере вируса гриппа А (H1N1)pdm09 в составе аэрозоля/ В. В. Зарубаев, А. А. Штро, Е. Н. Свентицкий. № 11. С. 88.
Лихорадка Зика (обзор литературы)/ Ю. Я. Венгерова, О. В. Парфенова. № 3. С. 80.
Неоптерин: новый иммунологический маркер вирусных инфекций (обзор)/ Р. А. Гладких, В. П. Молочный, В. В. Малиновская, И. В. Полеско. № 11. С. 38.
Поражение ЦНС при моно- и микст-инфекции герпеса человека 6-го типа/ Ф. С. Харламова, О. В. Шамшева, Е. В. Симонова, И. М. Дроздова. № 11. С. 56.
Роль комплаенса ВИЧ-инфицированных пациентов в дифференциальной диагностике и лечении вторичных поражений ЦНС: клинический случай/ С. И. Гончарова, В. Ф. Элярт, Е. А. Козулина. № 11. С. 50.

К

Кардиология/Ангиология

Ведущие причины повышения давления в малом круге кровообращения у пациентов с дисплазиями соединительной ткани/ Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, М. В. Вершинина. № 3. С. 91.
Взаимосвязи дисбиоза пищеварительного тракта (пародонтит, энтероколит), атерогенной дислипидемии и нарушений углеводного обмена на ранних этапах метаболического синдрома/ А. М. Шилов, Н. Б. Петрухина, А. А. Марьяновский. № 2. С. 7.
Клинический случай дебюта артериита Такаюсу с острым коронарного синдрома/ О. В. Симонова, М. В. Казаковцева. № 9. С. 104.
Коморбидный пациент с артериальной гипертензией и ХОБЛ/ Н. Ю. Григорьева. № 7. С. 24.
Консервативное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей в амбулаторных условиях/ С. М. Лазарев, Е. Ю. Лазарева. № 7. С. 12.
Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация?/ С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова, Ю. В. Жернакова, А. О. Конради, С. А. Бойцов. № 7. С. 17.
Метаболические маркеры кардиоваскулярного риска и эффективность антиагрегантной терапии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ассоциированного с артериальной гипертензией/ В. И. Рузов, Е. В. Щипанова, О. Л. Арямкина, В. И. Мидленко, Р. Х. Гимаев, В. А. Разин, Л. Г. Комарова, Л. Т. Низамова. № 8. С. 64.
Неинвазивная оценка тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST/

Е. М. Подгорная, Л. И. Маркова, К. И. Теблов. № 2. С. 36.
Обоснованное назначение комбинированной терапии (на примере артериальной гипертензии) как задача клинического фармаколога/ А. С. Скотников, М. Г. Селезнёва, М. А. Хамурзова. № 2. С. 30.
Острый коронарный синдром и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ А. А. Зубарева, Е. Н. Чичерина. № 12. С. 77.
Профилактика ТЭЛА у больных групп высокого риска/ Е. В. Ефимов. № 2. С. 24.
Распространенность артериальной гипертензии и факторов сердечно-сосудистого риска у лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани/ М. И. Шулина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, Г. Ю. Дорохов. № 2. С. 14.
Распространенность гипоплазии позвоночной артерии и ее клиническая значимость у пилотов старшей возрастной группы/ В. В. Книга, Г. Н. Бирюкбаева, А. Ю. Кузьмина. № 7. С. 28.
Сосудистые аномалии легочного круга кровообращения как причина кровохарканья у женщины с бронхиальной астмой/ С. И. Овчаренко, В. Д. Паршин, В. А. Капустина, Н. В. Морозова, А. А. Балахонов. № 3. С. 86.
Структурные изменения коронарных сосудов у пациентов с дисплазией соединительной ткани (кросс-секционное наблюдение)/ С. И. Аксенов, Е. А. Лялюкова, Г. И. Нечаева, Ю. Т. Игнатъев. № 2. С. 27.
Терапия пациентов молодого возраста с артериальной гипертензией, обусловленной вегетативной дисфункцией/ О. Б. Доронина, С. В. Цой, К. С. Доронина. № 7. С. 6.
Частота встречаемости хронической болезни почек у кардиологических пациентов (материалы когортного ретроспективного исследования)/ Т. В. Жданова, М. Н. Карпухина, А. В. Назаров, С. С. Плаксина, С. А. Гаврилюк. № 2. С. 40.
Эффективная терапия вегетососудистой дистонии у пациентов молодого возраста/ Е. Н. Дьяконова, В. В. Макурова. № 2. С. 17.

Клиническая фармакология

Фармакогенетические подходы к прогнозированию эффективности и безопасности фармакотерапии артериальной гипертензии/ Т. Е. Морозова, Д. А. Сычев, Н. В. Ших. № 3. С. 77.

Л

ЛОР-заболевания

Антибактериальная терапия при остром тонзиллофарингите у детей: проблемы и решения/ И. А. Дронов, О. Ю. Лоскутова. № 10. С. 10.
Грипп и респираторные инфекции — ринологические аспекты. Взгляд оториноларинголога/ О. А. Меркулов. № 4. С. 108.

Особенности диагностического обследования и лечения хронического тонзиллита у пациентов на фоне ларингофарингеального рефлюкса/ С. Я. Косяков, И. Д. Лоранская, И. Б. Анготова, А. А. Мулдашева. № 6. С. 89.
Рецидивирующий средний отит. Клинический случай/ М. К. Капителли. № 10. С. 36.
Риносинусит или банальная «простуда» у детей/ Е. П. Карпова. № 12. С. 42.
Спектр применения эфирных масел в современной медицине на примере бальзама Золотая звезда/ О. А. Шавловская. № 10. С. 16.

Н

Нутрициология

Иммунное питание в онкохирургии/ В. Э. Хороненко, Д. С. Баскаков, В. М. Хомяков, А. Б. Рябов, Ю. С. Донскова, П. А. Суворин, А. С. Маланова. № 9. С. 87.
Клиническая эффективность адаптированных смесей с пребиотиками на основе разного источника белка в питании здоровых детей раннего возраста/ О. В. Тарасова, С. В. Богданова, С. В. Веселкова, М. В. Скоромникова, С. Н. Денисова, Л. И. Ильенко. № 2. С. 75.
Опыт применения адаптированной молочной смеси у детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании/ Н. И. Кулакова, Л. К. Антонова, Е. А. Близначева. № 11. С. 72. № 12. С. 51.
Особенности питания детей первых лет жизни. Проблемы и решения/ Е. Л. Моисейкова. № 6. С. 49.
Роль β-казеина в питании детей первых лет жизни/ Н. Б. Кузьменко, А. Н. Кузина. № 1. С. 16.
Энтеральное питание в коррекции стрессовой гипергликемии у больных, оперированных по поводу новообразований поджелудочной железы/ В. А. Зыряннов, Н. Г. Панова, М. Д. Любимов, А. Е. Шестопалов. № 4. С. 86.

П

Педиатрия

Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей/ А. А. Плоскирева, А. В. Горелов. № 3. С. 55.
Анизакидоз. Клинический случай из практики/ Д. Ш. Мачарадзе, А. В. Максимова, Д. Ф. Байгильдина, Т. Н. Захарова, В. С. Мальшев. № 6. С. 34.
Антигомотоксическая терапия состояний беспокойства у детей в сочетании с лихорадкой и без нее — результаты исследования/ Р. Готтвальд, М. Вайзер. № 9. С. 41.
Антипиретики/анальгетики в современной педиатрии: аллопатия и гомеопатия/ В. М. Студеникин, Ю. С. Акоев. № 6. С. 7.

- Геморрагический васкулит на фоне активно персистирующих герпесвирусных инфекций/ Ф. С. Харламова, Н. Ю. Егорова, О. В. Шамшева, Н. Л. Вальтц, А. В. Денисова. № 9. С. 74.
- Детский церебральный паралич и эпилепсия: эпидемиология и этиология/ В. М. Студеникин, А. А. Букш, Л. М. Кузенкова, А. Л. Куренков. № 3. С. 68.
- Изучение изменений нейтропротективных и проапоптотических цитокинов и возможности коррекции неврологического статуса у новорожденных с острой асфиксией/ Г. С. Голосная. № 9. С. 35.
- Качество жизни подростков с ожирением, осложненным метаболическим синдромом/ Т. А. Бокова. № 6. С. 26.
- Ларвальные гельминтозы. Токсокароз в педиатрической практике/ А. С. Боткина, М. И. Дубровская. № 6. С. 29.
- Лечение ОРВИ у детей и проблема полипрагазии/ Н. Г. Колосова. № 4. С. 66.
- Метаболическая терапия нарушений микробиоценозов различных биотопов организма человека/ А. А. Плоскирева. № 6. С. 21.
- Микоплазмоз — триггер в формировании соматической патологии у детей/ Ф. С. Харламова, О. В. Шамшева, Д. А. Воробьева, Ю. В. Романова, Н. Л. Вальтц, А. В. Денисова. № 9. С. 68.
- Микробиота кишечника и использование пробиотиков в профилактике и лечении атопического дерматита у детей/ Г. И. Смирнова. № 1. С. 6.
- Митохондриальная патология у детей/ В. М. Студеникин, О. В. Глоба. № 1. С. 32.
- Мутации гена филагтрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей/ С. В. Левашева, Э. И. Эткина, Л. Л. Гурьева, Л. И. Бабенкова, А. Р. Бикташева, Н. А. Орлова, А. А. Фазылова, Г. Д. Сакаева, Л. Я. Данилова, С. Э. Якута. № 1. С. 24.
- Нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом (часть 1)/ В. М. Студеникин, А. А. Букш. № 9. С. 56.
- Нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом (часть 2)/ В. М. Студеникин, А. А. Букш. № 11. С. 68.
- Нервная анорексия в практике педиатра/ М. И. Дубровская, Н. В. Давиденко, Т. В. Зубова, В. Б. Ляликова, А. С. Боткина. № 1. С. 36.
- Новый взгляд на патогенетическую значимость применения ингаляционных препаратов в профилактике острых респираторных заболеваний/ Д. Д. Панков, Е. С. Ковригина, И. В. Ключникова. № 9. С. 63.
- Общие представления о панкреатитах у детей/ Р. А. Файзуллина, С. В. Бельмер. № 1. С. 48.
- Особенности клиники и лабораторной диагностики иксодовых клещевых боррелиозов у детей на территории Новосибирской области/ О. А. Радинова, И. В. Куммова, Е. И. Краснова, В. В. Проворова, Н. Г. Патурина. № 1. С. 27.
- Особенности психосоматической адаптации детей в дошкольных учреждениях/ Л. Г. Хачатрян, М. С. Максимова. № 3. С. 65.
- Острые респираторные вирусные инфекции у детей с отягощенным аллергологическим фоном: современные аспекты терапии/ Т. А. Бокова. № 4. С. 70.
- Педиатры в дни блокады Ленинграда — ежедневный труд и великий подвиг/ И. Л. Никитина. № 6. С. 41.
- Постзosterный синдром Рамсея-Ханта/ Ф. С. Харламова, В. Ф. Учайкин, И. М. Дроздова, А. Е. Анджель. № 1. С. 12.
- Проблемы диагностики синдрома удлинённого интервала QT у новорожденных детей/ А. Ю. Черемисина, Е. В. Анциферова, Н. А. Воронина, Т. В. Стельмашук, Е. Ю. Емельяничук, С. Ю. Никулина. № 7. С. 58.
- Распространенность, течение и терапия круглогодичного аллергического ринита, ассоциированного с грибами рода *Candida* у детей/ Т. Г. Маланичева, А. М. Закирова, Н. В. Зиятдинова. № 9. С. 52.
- Роль стрептококка группы В в развитии неонатальных и внутрибольничных инфекций/ В. Н. Кузьмин, Э. И. Харченко, К. Н. Арсланян, О. В. Конышева. № 6. С. 38.
- Роль функциональных компонентов адаптированных молочных смесей в коррекции нарушений пищеварительного тракта у детей, рожденных путем кесарева сечения/ Н. Е. Санникова, Т. В. Бородулина, Е. Ю. Тиунова, С. В. Никитин, Н. С. Соколова. № 11. С. 76.
- Самооценка здоровья, образа жизни и медицинская активность подростков с заболеваниями желудочно-кишечного тракта/ Х. П. Нураденов, Г. Р. Сагитова, Н. А. Степина. № 8. С. 73.
- Синдром гиперлипидемии у детей и подростков: патогенез, клиника, лечение/ В. В. Смирнов, А. А. Накула. № 6. С. 16.
- Скрининговые подходы к диагностике дисбиотических нарушений кишечника у детей/ О. И. Пикуза, Р. А. Файзуллина, А. М. Закирова, Л. Ф. Рашитов. № 1. С. 20.
- Современная диагностика низкорослости у детей/ Н. Ю. Филина, Н. В. Болотова, К. А. Назаренко. № 11. С. 74.
- Современные возможности управления течением бронхиальной астмы/ Т. А. Чеботарева, А. А. Чебуркин. № 9. С. 60.
- Характеристика психомоторного развития детей первых трех лет жизни с сочетанной нейроортопедической патологией/ Н. С. Ковалёва. № 4. С. 63.
- Эозинофильные гастроинтестинальные болезни у детей. Пора ставить диагноз/ Д. Ш. Мачарадзе. № 1. С. 41.
- Эффективность бактериальных лизатов в профилактике респираторных инфекций у детей/ Н. Г. Колосова. № 9. С. 47.
- Психоневрология**
- Болевые синдромы при полиневропатии: дифференцированный подход к диагностике и лечению/ И. В. Ситкали, О. В. Колоколов, А. В. Фисун. № 11. С. 82.
- Валериана, Melissa и мята в терапии тревожных расстройств и нарушений сна: обзор клинических исследований/ С. А. Рачина, А. П. Рачин. № 6. С. 61.
- Головокружение в повседневной практике врача/ О. В. Зайцева, К. В. Оверченко, А. Ф. Хирнеткина. № 5. С. 34.
- Детский церебральный паралич: ранняя диагностика и восстановительное лечение/ С. А. Немкова. № 5. С. 24.
- 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. № 6. С. 86.
- Инсомния как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний/ Е. С. Акарачкова, О. А. Громова, О. В. Котова. № 5. С. 12.
- Клинико-фармакологические особенности и преимущества трансдермального применения фентанила при сильной хронической боли/ М. В. Пчелинцев. № 5. С. 7.
- Комплексная терапия дискогенной радикулопатии. Модель: пожилой пациент/ М. А. Якушин, Т. И. Якушина, Л. В. Дровникова. № 4. С. 72.
- Коррекция когнитивных расстройств с помощью ангиопротекторной терапии у лиц с хронической ишемией мозга/ Е. Г. Антонен, М. М. Кручек, У. С. Зайцева, Д. В. Князев. № 4. С. 130.
- Лечение миофасциальной головной боли у врачей-стоматологов/ П. И. Петров. № 10. С. 64.
- Лечение стресс-индуцированных тревожных расстройств в терапевтической практике/ О. В. Воробьева, В. В. Релина. № 10. С. 39.
- Миофасциальный болевой синдром/ Л. Б. Новикова, А. П. Аюрян. № 4. С. 112.
- Мультивекторный характер формирования боли и новые возможности ее безопасного и эффективного купирования/ Э. З. Якупов. № 10. С. 44.
- Нарушение сна и когнитивных функций как проявление хронической ишемии головного мозга и патогенетические основы их коррекции/ В. В. Фатеева, О. В. Колоколов, Н. Б. Захарова, А. Ю. Малеина, Т. П. Абрамова, А. В. Фисун, А. М. Колоколова, Н. С. Макаров. № 5. С. 18.
- Нарушения сна и снижение когнитивных функций у лиц пожилого возраста: физиологическая норма или патология?/ А. Ю. Малеина, О. В. Колоколов, А. М. Колоколова. № 6. С. 54.
- Нарушения сна при цереброваскулярной болезни, подходы к коррекции/ О. В. Воробьева. № 10. С. 69.
- Нейропептиды в реабилитации пациентов после инсульта как фактор улучшения социально-бытовой адаптации, купирования болевых синдромов, нормализации когнитивных функций и качества жизни/ В. В. Ковальчук, Т. И. Миннуллин, Э. О. Аманова, А. С. Галкин, К. А. Эртман. № 10. С. 74.
- Опыт терапии психических заболеваний/ Г. М. Румянцева. № 5. С. 16.
- Особенности функциональных сексуальных расстройств в общесоматической практике/ Н. Д. Кибрик, Ю. П. Прокопенко. № 1. С. 80.
- Сердечно-сосудистый континуум и хроническая ишемия мозга, есть ли повод для беспокойства?/ Н. И. Фисун, Т. В. Ткаченко, Е. В. Семенова. № 5. С. 39.
- Современные подходы в комплексной нейрореабилитации последствий черепно-мозговой травмы/ С. А. Немкова. № 6. С. 12.

Существуют ли различия между нестероидными противовоспалительными препаратами? В центре внимания нимесулид/ О. В. Котова. № 10. С. 55.

Принципы ведения пациентов после перенесенных инсультов или транзиторных ишемических атак в амбулаторной практике/ В. Н. Шишкова. № 10. С. 48.

Травматическая энцефалопатия: клиника и лечение/ Т. Л. Визило, И. В. Власова, Е. Н. Харькова, А. Д. Визило, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова. № 5. С. 28.

Трудные вопросы ведения пациентов в восстановительном периоде инсульта/ Т. Л. Визило, А. Д. Визило, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова. № 10. С. 60.

Фасеточный синдром на поясничном уровне у пожилых пациентов: диагностика и лечение/ Т. Л. Визило, А. Д. Визило, М. В. Трубицина, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова. № 4. С. 102.

Эффективность и переносимость терапии тревожных расстройств у пациентов с колебаниями артериального давления/ В. Э. Медведев, Ю. С. Фофанова. № 4. С. 92.

Р

Ревматология

Альфакальцидол в лечении остеопороза: влияние на прочность костной ткани, риск падений и переломов/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, Д. В. Шупин. № 4. С. 31.

Болевой синдром при остеоартрозе — важная клиническая проблема/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, Т. В. Кропотина, Ю. В. Арбузова. № 7. С. 33.

Влияет ли варикозная болезнь нижних конечностей на проявления остеоартроза коленных суставов?/ Е. В. Зубарева, О. М. Лесняк. № 12. С. 64.

Влияние симптоматических препаратов медленного действия на качество жизни больных гонартрозом/ О. В. Симонова, Е. А. Леушина. № 1. С. 72.

Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов у больных ревматологического профиля с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями/ Т. Е. Морозова, Д. Г. Шмарова, С. М. Рыкова. № 7. С. 39.

Ишемический инсульт у девочки с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом (клиническое наблюдение)/ Н. С. Подчерняева, Л. Г. Хачатрян, Ю. О. Костина, О. В. Шпитонкова. № 4. С. 47.

Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, И. К. Томилова, А. В. Гилельс. № 9. С. 96.

Клиническая эффективность гомеопатического биорегуляторного препарата при лечении пациентов с острыми и подострыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата/ А. А. Марьяновский. № 7. С. 74.

Комплексная реабилитация пациентов с остеоартрозом крупных суставов/ Н. Н. Кораблева. № 4. С. 51.

Лефлуномид в лечении ревматоидного артрита

и перспективы использования при других заболеваниях/ Н. В. Чичасова. № 7. С. 46.

Место физической реабилитации в терапии ювенильных артритов/ А. В. Мелешкина, А. В. Бунин, Н. А. Геппе, С. Н. Чебышева. № 4. С. 44.

Механизмы действия препарата Цель Т на патогенетические процессы, лежащие в основе развития остеоартроза/ А. А. Марьяновский. № 4. С. 38.

Перелом проксимального отдела головки плечевой кости: благополучный и осложненный исход лечения/ А. В. Лифанов, Л. Т. Левченко, Л. Б. Резник. № 12. С. 68.

Случай рефрактерного течения и нежелательных явлений терапии ревматоидного артрита: описание клинического наблюдения/ Е. А. Трофимов, А. С. Трофимова. № 7. С. 55.

Сравнительное исследование комплексного гомеопатического препарата и селективного ингибитора ЦОГ-2 при остеоартрозе коленного сустава/ Х. Бирнессер, П. Кляйн, М. Вайзер. № 7. С. 65.

Ювенильный артрит: особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики (часть 1)/ А. Н. Кожевников, Н. А. Поздеева, М. А. Конев, В. В. Селизов, А. В. Москаленко, К. А. Афоничев, Г. А. Новик. № 4. С. 58.

Ювенильный артрит: особенности клинико-инструментальной картины и дифференциальной диагностики (часть 2)/ А. Н. Кожевников, Н. А. Поздеева, М. А. Конев, В. В. Селизов, А. В. Москаленко, К. А. Афоничев, Г. А. Новик. № 5. С. 88.

Эффективность гранулированной формы нимесулида в терапии обострений подагрического артрита/ М. И. Удовика. № 7. С. 69.

У

Уронефрология

Анализ результатов комплексного лечения пациентов с хроническим простатитом/синдромом хронической тазовой боли при обнаружении герпесвирусов в уrogenитальном тракте/ В. П. Ковалык, В. В. Евдокимов, В. В. Малиновская, Е. Н. Выжлова, Е. Е. Брагина, О. В. Масалова, Е. И. Леснова, М. А. Гомберг, А. А. Куц. № 12. С. 71.

Антигомотоксическая терапия при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря/ М. Д. Карвэ, В. С. Дмитриева. № 9. С. 13.

Значение нарушений внутрипочечной гемодинамики в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Л. В. Ванюшина. № 1. С. 63.

Нарушения функции нижних мочевых путей нейрогенной природы у детей и коррекция их методом транскраниальной магнитотерапии/ Т. В. Отпущенникова, Л. А. Дерюгина, И. В. Казанская. № 9. С. 22.

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

Е. Н. Логинова, Г. И. Нечаева, М. И. Шупина, О. В. Дрокина, Н. В. Вьюшкова. № 1. С. 58.

Оценка эффективности медикаментозной реабилитации подростков с тубулоинтерстициальным поражением почек, перенесших рецидив ренальной инфекции/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова. № 6. С. 92.

Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход/ Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, А. Ю. Цуканов, А. А. Семенкин, Н. И. Фисун, О. В. Дрокина. № 1. С. 54.

Профилактика контраст-индуцированных нарушений фильтрационной функции почек/ Н. Т. Ватутин, М. И. Зинкович. № 9. С. 18.

Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у подростков с ренальной инфекцией/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова. № 10. С. 84.

Современные представления об инфекции почек и мочевыводящих путей. Принципы антибактериальной терапии/ О. Б. Поселюгина. № 9. С. 26.

Структурно-функциональное состояние почек у детей с рефлюкс-нефропатией на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова. № 9. С. 30.

Фитопрепараты в лечении и профилактике инфекции органов мочевой системы/ А. В. Малкоч, Н. Н. Филатова, Н. Н. Хасабов. № 9. С. 7.

Э

Эндокринология

Клинический фармаколог в помощь эндокринологу: выбор пероральной сахароснижающей терапии/ А. С. Скотников, М. Г. Селезнёва. № 3. С. 23.

Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы диагностики и лечения/ О. А. Никитинская, Н. В. Торопцова, А. Ю. Феклистов, Н. В. Демин. № 12. С. 31.

Оптимизация методов консервативного лечения больных с посттравматической болезнью нижних конечностей с синдромом диабетической стопы/ Е. П. Кривошеков, И. А. Мигунов, В. Е. Романов. № 3. С. 6.

Сахарный диабет и сердечная недостаточность/ И. В. Друк, О. Ю. Кореннова. № 3. С. 10.

Синдром микропении у детей и подростков: патогенез, клиника, диагностика/ В. В. Смирнов, А. А. Никитин. № 12. С. 36.

Фенотипы и эндотипы синдрома гиперандрогении у девочек-подростков/ Е. М. Богатырева, Г. А. Новик, Г. Ф. Кутушева. № 2. С. 70.

Эволюция взглядов на половую идентичность/ Е. К. Кудряшова, А. С. Масель, И. Л. Никитина. № 3. С. 20.

Эпигенетика: теоретические аспекты и практическое значение/ В. В. Смирнов, Г. Е. Леонов. № 12. С. 26.



СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЕ ПРОДУКТЫ
НА МНОГОЗЕРНОВОЙ ОСНОВЕ
С МОЛОКОМ И КУСОЧКАМИ ФРУКТОВ,
ОБОГАЩЕННЫЕ ПРЕБИОТИКАМИ,
ВИТАМИНАМИ И МИНЕРАЛЬНЫМИ
ВЕЩЕСТВАМИ.



НОВИНКА!



ПРОДУКТ РАЗРАБОТАН
СОВМЕСТНО С ФГБУН
«ФИЦ ПИТАНИЯ И БИОТЕХНОЛОГИИ»

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН



- ✓ Удовлетворение физиологических потребностей плода в основных пищевых веществах и энергии, для его адекватного роста и развития.
- ✓ Удовлетворение физиологических потребностей беременной женщины в основных пищевых веществах и энергии, необходимых для сохранения ее здоровья и работоспособности.
- ✓ Оптимизация микрофлоры кишечника и функционального состояния желудочно-кишечного тракта с помощью натуральных пребиотиков.
- ✓ Обеспечение комфортного самочувствия, хорошего настроения и высокой активности женщины на всех этапах беременности.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ КОРМЯЩИХ МАТЕРЕЙ



- ✓ Удовлетворение всех физиологических потребностей матери в энергии и основных пищевых веществах.
- ✓ Дополнительное снабжение энергией и пищевыми веществами, необходимое для продукции достаточного количества молока с высокой пищевой ценностью.
- ✓ Гигиеническая безопасность рационов питания матерей.

