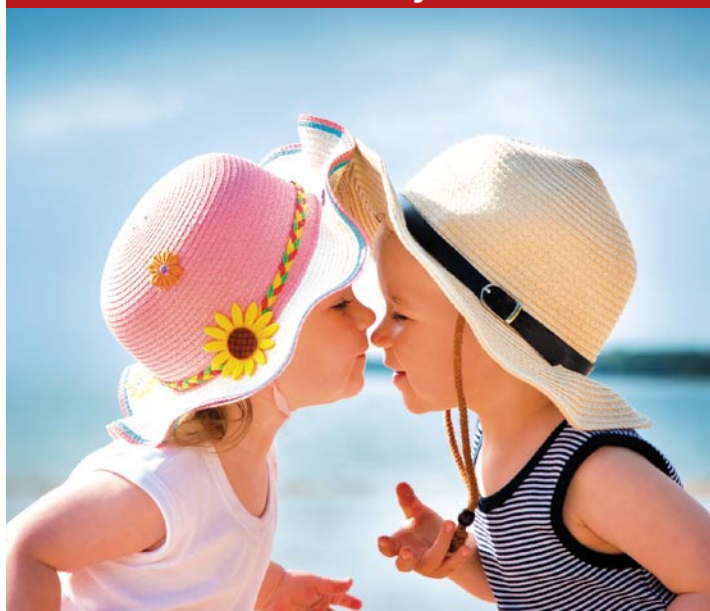


Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 6 2017

Симпозиум



ПЕДИАТРИЯ

Коллоквиум



НУТРИЦИОЛОГИЯ

- Регидратационная терапия • Маски ОРВИ • Здоровье детей, родившихся у матерей, страдающих эпилепсией • Полипрагмазия при лечении ОРВИ • Острый средний отит • Низкорослость • Герпесвирусная инфекция и ювенильный артрит • Синдром гиперкетонемии • Коклюш • Острое повреждение почек у детей при отравлениях
- Нутритивная коррекция гипергликемии при остром инфаркте

Актуальная тема

- Внебольничные пневмонии на фоне пандемического гриппа
- Функциональная диспепсия • Разработка перспективных соединений с антифунгальной активностью • Сердечно-сосудистые риски у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани • Проблема старения кожи • Нарушение сна в молодом возрасте • Состояние пациентов в остром периоде мозгового инсульта на фоне терапии цитиколином

Клинические исследования

- Капсулированный препарат глюкозамина и хондроитина при остеохондрозе

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

НУТРИЗОН Эдванст Диазон НЕНР

(Высокая Энергия Высокий Белок)

Энтеральное зондовое и пероральное питание, предназначенное для реанимационных пациентов старше 12 лет с повышенными потребностями в белке и энергии (например, при ожогах, сепсисе, травмах, осложненном течении послеоперационного периода) при наличии гипергликемии или риске её возникновения.



КЛЮЧЕВЫЕ ОСОБЕННОСТИ:

- Белковая фракция представлена сочетанием соевого белка (40%) и казеина (60%). Соевый белок содержит изофлавоноиды¹, которые уменьшают повреждение эндотелия сосудов, а также регулируют скорость всасывания глюкозы и снижают резистентность к инсулину. Казеин — белок высокой биологической ценности, что позволяет восполнить потери белка.
- Имеет умеренно повышенное содержание жира (46,4% энергии), модифицированный жировой состав — 60% мононенасыщенных ЖК (ангиопротективный эффект) и повышенное содержание омега-3 ЖК, что позволяет уменьшить воспаление, спазм сосудов, агрегацию тромбоцитов, а также снижает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Повышенное содержание СЦТ способствует нормализации липидного профиля и концентрации липопротеинов².
- Низкое содержание углеводов (31,1% энергии, что соответствует рекомендациям ADA и EASD³ в нутритивной поддержке у пациентов с гипергликемией). Содержит изомальтулозу⁴, которая медленно расщепляется и всасывается, не вызывая выраженных колебаний глюкозы во время и после введения, и мальтодекстрин, который не вызывает выраженного подъема уровня глюкозы крови.
- Содержит пищевые волокна (растворимые — 80%, нерастворимые — 20%). Нерастворимые волокна нормализуют перистальтику кишечника (профилактика диареи и пареза) и регулируют скорость всасывания углеводов, а растворимые волокна обеспечивают пребиотический эффект, являясь питательной средой для нормальной микрофлоры кишечника, являются источником короткоцепочечных жирных кислот (местный трофический эффект — ускорение регенерации и заживления слизистой оболочки кишки)⁵.
- Имеет оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот $\omega 6:\omega 3 = 4:1$ ⁶, что обеспечивает наибольший противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект. Наличие рыбьего жира и омега-3 жирных кислот (ЭПК + ДГК) снижает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.
- Обогащение натуральными каротиноидами, витаминами В, С, Е и микроэлементами (хром, селен, медь) обеспечивает антиоксидантную защиту⁷. Продукт обогащен хромом, который способствует снижению инсулинорезистентности и контролирует процесс гликозилирования гемоглобина⁸.

¹ Crouse J.R., Morgan T., Terry J.G., Ellis J., Vitols M., Burke G.L. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. Arch Intern Med 1999; 159: 2070–2076.

² Coulston A.M. Enteral nutrition in the patient with diabetes mellitus. Curr Opin Clin Nutr Metabol Care 2000; 3: 11–15.

³ ADA – American Diabetes Association. EASD – European Association for the Study of Diabetes.

⁴ Liao et al. The effect of isomaltulose on blood glucose and lipids for diabetic subjects. Diabetes 50; A366.2001.

⁵ Chandalia M., Garg A., Luthohann D., von Bergmann K., Grundy S.M., Brinkley L.J. Beneficial effects of a high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2000; 342: 1392–1398.

⁶ Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах основных групп населения Российской Федерации, МР 2.3.1.2432-08.

⁷ Rock C.L., Jacob R.A., Bowen P.E. Update on the biological characteristics of the antioxidant micronutrients: vitamin C, vitamin E and carotenoids. JADA 1996; 96: 693–702.

⁸ Anderson R.A. Chromium in the prevention and control of diabetes. Diabetes Metab 2000; 26: 22–7.

Реклама

Имеются противопоказания. Необходима консультация специалиста.

ООО «Нутриция Эдванс»: ОГРН 1025001816256,
143421, Россия, Московская обл., Красногорский район, 26 км
автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение В.
Тел.: +7 (495) 228 33 88. www.nutricia-medical.ru

NUTRICIA
Advanced Medical Nutrition

Medical Journal Лечащий Врач

№6 июнь 2017

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Брониславовна Ахметова, proektiv@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»

Адрес редакции и издателя:

127254, город Москва,

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

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

© 2017 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 09.06.2017 г.

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» — 38300

«Каталог российской прессы» — 99479

Каталог ФГУП «Почта России» — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»,

142400, Московская обл., г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 406

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Все исключительные (имущественные) права с момента

получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных

материалов. Полное или частичное воспроизведение или

размножение каким бы то ни было способом материалов,

опубликованных в настоящем издании, допускается только

с письменного разрешения «Издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — FotoLia.com.



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Дорогие коллеги!

Выпуская июньский номер, весь коллектив журнала «Лечащий Врач» хотел бы поздравить наших уважаемых врачей с профессиональным праздником —

Днем медицинского работника!

Поздравляем и желаем прежде всего крепкого здоровья, новых творческих побед, любви к своей профессии и достойных зарплат.

С праздником!

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



Лечащий Врач

Июнь 2017, № 6

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Тактика регидратационной терапии при острых кишечных инфекциях у детей/ А. А. Плоскирева, А. В. Горелов 7

Strategy of fluid therapy in acute intestinal infections in children/ A. A. Ploskireva, A. V. Gorelov 7

Что скрывается под маской ОРВИ с позиции аллерголога?/ В. А. Ревякина 13

What is hidden behind the mask of ARVI from allergologist's point of view?/ V. A. Revyakina 13

Соматическое и неврологическое здоровье детей, родившихся у матерей, страдающих эпилепсией/ В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунхужаева 16

Somatic and neurological health of infants born to epileptic mothers/ V. M. Studenikin, S. Sh. Tursunkhruzaeva 16

Проблема полипрагмазии при лечении ОРВИ в педиатрической практике/ Т. А. Руженцова 20

The problem of polypharmacy for treatment of ARVI in pediatric practice/ T. A. Ruzhentsova 20

Острый средний отит как причина тугоухости у детей/ О. В. Зайцева. ... 23

Acute otitis media as a reason for hearing loss in children/ O. V. Zaytseva ... 23

Диагностика и лечение низкорослости в практике педиатра и эндокринолога. Новые клинические рекомендации (часть 1) / И. Л. Никитина, Ю. Л. Скородок 27

Diagnostics and treatment of stunting in pediatric and endocrinological practice. New clinical guidelines (part 1)/ I. L. Nikitina, Yu. L. Skorodok 27

Распространенность герпесвирусной инфекции у больных с различными формами и вариантами ювенильного артрита/ Е. Ю. Солдатова, Е. С. Жолобова, Е. В. Мелёхина, А. В. Горелов 31

The prevalence of herpes virus infection in patients with various forms of juvenile arthritis/ E. Yu. Soldatova, E. S. Zholobova, E. V. Melekhina, A. V. Gorelov 31

Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика (часть 1)/ В. В. Смирнов, А. В. Симаков. 36

Hyperketonemia syndrome in children and adolescents: pathogenesis, reasons, diagnostics (part 1)/ V. V. Smirnov, A. V. Simakov. 36

Коклюш у детей в Астраханской области при эпидемическом неблагополучии/ Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова 40

Pertussis in children of the Astrakhan region in epidemic troubles/ G. A. Kharchenko, O. G. Kimirilova. 40

	Развитие острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии/ О. Л. Чугунова, С. Б. Амергулова, Л. А. Коваленко, Г. Н. Суходолова, О. И. Ярошевская, М. Б. Бояджян 44
	Development of acute kidney injuries in children with oral chemical poisoning/ O. L. Chugunova, S. B. Amergulova, L. A. Kovalenko, G. N. Sukhodolova, O. I. Yaroshevskaya, M. B. Boyadjyan 44
	Под стекло 51
	Under the glass 51
Коллоквиум	Возможности нутритивной коррекции гипергликемии при остром
Colloquium	инфаркте миокарда/ О. В. Алексеенко, В. М. Луфт 52
	Possibilities of nutritional correction of hyperglycemia in acute myocardial infarction/ O. V. Alekseenko, V. M. Luft. 52
Актуальная тема	Внебольничные пневмонии на фоне пандемического гриппа/
Topical theme	И. В. Сергеева, И. В. Демко, Е. Е. Корчагин 56
	Community-acquired pneumonia on the background of pandemic influenza/ I. V. Sergeeva, I. V. Demko, E. E. Korchagin 56
	Функциональная диспепсия: как избежать ошибок?/ С. С. Вялов 61
	Functional dyspepsia: how to avoid mistakes?/ S. S. Vyalov. 61
	Опыт совместной разработки перспективных вновь синтезированных химических соединений с антифунгальной активностью/
	Н. П. Евстигнеева, Н. А. Герасимова, Е. В. Вербицкий, С. Г. Толщина, Н. В. Зильберберг, Н. В. Кунгуров, Р. И. Ишметова, Г. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин 67
	Experience of joint development of promising, newly synthesized chemical compounds with antifungal activity/ N. P. Evstigneeva, N. A. Gerasimova, E. V. Verbitskiy, S. G. Tolschina, N. V. Zilberberg, N. V. Kungurov, R. I. Ishmetova, G. L. Rusinov, O. N. Chupakhin, V. N. Charushin. 67
	Сердечно-сосудистые риски у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: возможности улучшения прогноза/ Г. И. Нечаева, Е. В. Семенова 71
	Cardiovascular risks in patients with systemic connective tissue diseases: the possibility of improving the prognosis/ G. I. Nechaeva, E. V. Semenova . . . 71
	Современный взгляд на проблему старения кожи/ Л. А. Юсупова 75
	Modern view on the problem of skin aging/ L. A. Yusupova. 75
	Нарушение сна в молодом возрасте при метаболическом синдроме/
	Н. С. Алексеева 81
	Sleep disorders at young age in metabolic syndrome/ N. S. Alekseeva. 81
	Оценка динамики функционального состояния пациентов в остром периоде мозгового инсульта на фоне терапии цитиколином/
	Э. З. Якупов 85
	Assessment of changes in functional state of patients in acute period of cerebral stroke against the background of therapy with citicoline/ E. Z. Yakupov. 85
Клинические исследования	Комплексный капсулированный препарат глюкозамина и хондроитина в эффективных суточных дозах при остеохондрозе: результаты рандомизированного исследования/ С. Н. Лунева,
Clinical trials	М. З. Насыров, Е. В. Трофимова, Е. Л. Матвеева 89
	Complex capsuled preparation of glucosamin and chondroitin in effective daily doses in osteochondrosis: data of randomized research/ S. N. Luneva,
	М. Z. Nasyrov, E. V. Trofimova, E. L. Matveeva 89
Alma mater	Последипломное образование 95
	Postgraduate education. 95

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, академик РАН, 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

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin, д. м. н., профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН, Москва

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

Н. Д. Ющук/ 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)

Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)

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)

Дистанционная медицинская реабилитация в регионах России

В Набережных Челнах по инициативе Министерства здравоохранения Республики Татарстан состоялась первая российская научно-практическая конференция по медицинской дистанционно-контролируемой реабилитации. Обучение специалистов из Татарстана, а также Пермского края, Ивановской и Омской областей провели основоположники этого направления в России — эксперты научной группы под руководством академика РАН К. Лядова. На конференции обсуждались актуальные вопросы дистанционной медицинской реабилитации, которая позволит существенно улучшить качество жизни маломобильных пациентов после тяжелых травм и заболеваний.

Участники конференции — травматологи-ортопеды, неврологи, нейрохирурги, специалисты по двигательной, когнитивной и речевой медицинской реабилитации, заместители главных врачей по медицинской части и представители отраслевых исполнительных органов власти — говорили о том, что в России с ее огромными территориями и множеством удаленных населенных пунктов нет возможности обеспечить эффективную реабилитацию всем нуждающимся категориям пациентов, особенно потому, что большинство из них маломобильны. Однако проект по внедрению дистанционно-контролируемой реабилитации, разработанный научной группой под руководством академика РАН К. Лядова и уже апробированный в Москве, может существенно улучшить качество жизни и в той или иной степени вернуть трудоспособность пациентам после перенесенных травм, ортопедических и неврологических заболеваний в любой точке России.

Первый успешный региональный пилотный проект по внедрению дистанционной реабилитации уже реализуется в Ивановской области с декабря 2016 г. на базе ФГБУЗ «Медицинский центр «Решма» ФМБА России. За это время удалось вернуть к полноценной жизни и труду 20 пациентов. Дальнейший непрерывный график работы сформирован на год вперед, и участники проекта готовы делиться опытом.

— Сейчас самое главное для нас при отборе пациентов — это реабилитационный потенциал, который определяется группой специалистов на основании комплексной характеристики внутренних и внешних факторов. Мы работаем с пациентами самых разных категорий, включая людей пожилого возраста, но с очень высокой мотивацией, а также представителей разных профессий — инженеров, водителей, токарей, — отмечает М. Кизеев, главный врач ФГБУЗ «Медицинский центр «Решма» ФМБА России в Ивановской области.

Неделя охраны труда

Профессиональные заболевания — главная причина смертности, связанной с работой. Такое утверждение в ходе заседания круглого стола «Современные тенденции профилактики оздоровления сотрудников и digital инструменты как эффективный способ повышения информированности и мотивации работников к здоровому образу жизни» высказали эксперты. Мероприятие прошло в рамках Всероссийской недели охраны труда в Сочи.

В ходе дискуссии эксперты обсудили вопросы, посвященные теме охраны здоровья персонала компаний, качества профилактики и охраны здоровья менеджеров, вопросы профессиональной безопасности и добровольного медицинского страхования сотрудников, а также рассмотрели лучшие зарубежные и российские практики.

Ежегодно, по данным Международной организации труда, из 2,34 млн смертей работников лишь 321 тыс. происходит вследствие несчастных случаев. Причина оставшихся 2,02 млн смертельных случаев в год — профессиональные заболевания, ежедневно от них умирает 5,5 тыс. человек. В том числе 660 тыс. случаев приходится на онкологические заболевания. Благодаря несложным подсчетам можно выяснить, что смертность от профзаболеваний в 6,3 раза выше, чем от травматизма. Эксперты отметили рост профессиональной заболеваемости от воздействия физического фактора при снижении доли химического и биологического факторов. Также нередко появляются болезни, обусловленные психосоциальными факторами: стрессом, депрессией, информационно-зависимыми заболеваниями.

Комплексные решения — от продукта до проекта

В Москве состоялся VIII «Форум регионов России: здравоохранение», собравший на одной площадке руководителей медицинских учреждений, представителей органов государственной власти, лидеров мнений медицинского сообщества и руководителей ведущих компаний для обсуждения ключевых вопросов развития российского здравоохранения и медицины нового поколения. В рамках Форума представлен ряд инновационных решений для повышения доступа российских пациентов к высокотехнологичной медицинской помощи, в том числе решения для организации биофармацевтического производства.

В ходе сессии «Медицинская промышленность и инновации» Н. Канделаки, президент и главный исполнительный директор компании GE Healthcare в России/СНГ, рассказала о том, что в рамках стратегии поддержки приоритетных задач российского здравоохранения — повышения качества и доступности медицинского обслуживания и снижения смертности «В России для России» в 2009 г. компания в партнерстве с ЗАО «МТЛ» локализовала производство высокотехнологичного медицинского диагностического оборудования для расширения доступа пациентов к качественному медицинскому обслуживанию. На сегодня в различных клиниках России/СНГ установлено более 440 инновационных компьютерных томографов и ультразвуковых систем российского производства, которые способствуют решению задач по поддержке здоровья женщин и детей, а также ранней диагностике сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В регионе работает горячая линия поддержки клиентов, функционирует локальный склад запчастей. Более 100 высококвалифицированных сервисных инженеров выполняют плановое обслуживание установленного в клиниках оборудования и оперативно устраняют возникшие неполадки, сокращая сроки простоя высокотехнологичных систем. Свыше 70% неполадок устраняются удаленно. С 2009 г. для российских клиентов компании работает тренинг-центр, ставший первой корпоративной образовательной площадкой для специалистов в области здравоохранения. Линейка обучающих программ компании включает современные управленческие решения для руководителей здравоохранения, клиническое обучение работе на диагностическом оборудовании компании, образовательные программы в области систем электронного здравоохранения и программы, направленные на повышение удовлетворенности пациентов. На сегодня обучение прошло более 17 000 российских специалистов в области лучевой диагностики, анестезиологии-реаниматологии, перинатологии, кардиологии и гинекологии, а также руководителей здравоохранения.

Каждый десятый медицинский работник поддерживает запрет суррогатного материнства

Исследовательская компания MAR CONSULT выяснила отношение врачей в 40 регионах России к запрету суррогатного материнства. Половина врачей (53%) не смогли определенно высказать отношение к проблеме возможного запрета суррогатного материнства, 38% против запрета и 9% поддерживают. Доля медиков, выступающих против запрета выше в регионах (44%), чем в Москве (28%).

Врачи, которые поддерживают суррогатное материнство, почти едины в своих объяснениях — у каждого есть право стать родителем своего ребенка, должна быть возможность иметь своих детей для бездетных пар (65%).

Врачи, которые против суррогатного материнства, отмечают, что нет четких законодательных норм в этой области и много спорных моментов (18%), это противоречит религиозным взглядам и неэтично (18%), нужно усыновлять детей-сирот (16%), слишком дорого (8%) и другие причины.

«Неоднозначная и резонансная тема, поэтому половина медиков не смогли однозначно высказать свою позицию. Тот случай, когда и аргументы «за» и аргументы «против» обоснованы. С одной стороны, суррогатное материнство — это реальный шанс для семей стать родителями своего (генетически) ребенка. С другой стороны, много конфликтных моментов и рисков, которые никак законодательно не регулируются, вдобавок еще и этическая сторона проблемы. Смущает здесь сама форма подачи: когда предлагается не решать проблему (путем устранения пробелов в законодательстве и пр.), а просто избавиться от ее источника — запретить суррогатное материнство в принципе», — прокомментировала К. Медведева, руководитель департамента исследований в медицине и фармацевтике.

Мировой рынок телемедицины в 2015–2020 гг. вырастет на 33,5%

Мировой рынок телемедицины в 2015–2020 гг. вырастет на 33,5%. Такой прогноз был озвучен в ходе круглого стола «Перспективы телемедицины в России».

Эксперты обсудили возможности телемедицины для ДМС и других видов личного страхования, оптимизацию расходов при дистанционном взаимодействии человека с системой здравоохранения. Особый интерес вызвал закон о телемедицине, одобренный в мае правительством РФ. После его принятия Госдумой врачи смогут консультировать, ставить диагнозы и выписывать пациентам рецепты дистанционно.

Мировой рынок mHealth, согласно отчету Allied Market Research, оценивается в \$10,5 млрд (данные 2014 г.), и ожидается, что в 2015–2020 гг. он вырастет на 33,5%, рассказал Борис Зингерман, член Экспертного совета по ИКТ МЗ РФ. При этом основную долю рынка занимают системы мониторинга кровяного давления, устройства контроля сахара в крови и сердечной деятельности. В России возможно активное использование современных приборов, данные с которых поступают врачу через интернет или GSM. Однако, по мнению специалиста, основными сдерживающими факторами рынка телемедицины являются невысокая точность приборов, технологическая неразвитость в небогатых странах, а также существующие неопределенности и запреты в государственном регулировании и слабая восприимчивость старшего поколения к новым технологиям.

Больше информации по воспалительным заболеваниям кишечника

С 2014 по 2016 гг. в шести городах России (Москве, Екатеринбурге, Сургуте, Красноярске, Уфе, Иркутске) прошла информационная кампания «Проблемы с животом? А если это ВЗК?»; в Перми кампания продлится с 20 мая по 20 июня 2017 г.

Путь пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) от проявления первых симптомов до постановки диагноза может занимать 5–6 лет, в РФ может насчитываться более 500 тысяч пациентов с ВЗК. По итогам двух лет проведения информационной кампании «Проблемы с животом? А если это ВЗК?», направленной на повышение осведомленности и своевременной диагностики ВЗК, 6500 человек получили рекомендацию обратиться к медицинскому специалисту по итогам заполнения онлайн-опросника (27% от общего количества участников опроса), и было выявлено 250 новых случаев ВЗК. Информационная кампания реализуется с 2014 года межрегиональной организацией поддержки пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника «Доверие», Ассоциацией колопроктологов России, при поддержке глобальной биофармацевтической компании AbbVie.

«К сожалению, в нашей стране проблема диагностики воспалительных заболеваний кишечника все еще стоит достаточно остро. Из-за неспецифичности симптомов заболевания, недостаточно эффективного взаимодействия гастро- и колопроктологических служб в некоторых регионах нашей страны, низкого осведомленности общества в целом о проблеме ВЗК специалистам часто приходится оказывать помощь тем пациентам, у которых уже есть тяжелые поражения желудочно-кишечного тракта и которым требуется хирургическое вмешательство. Повышение осведомленности о ВЗК с использованием понятных постеров и анкет, с помощью вовлечения средств массовой информации принесло свои плоды: нам удалось выявить 250 новых случаев заболевания в тех городах, где проходила активность. Во многих регионах, где общее число зарегистрированных пациентов с ВЗК менее сотни, — это прорывной результат, в тех регионах, где дела с диагностикой обстоят лучше, за два месяца проведения кампании в Москве, например, удавалось зарегистрировать на 60% больше новых случаев ВЗК, чем за предыдущие периоды. Я надеюсь, что эти отличные результаты будут достигнуты и в других регионах проведения информационной кампании «Проблемы с животом? А если это ВЗК?», — комментирует А. В. Веселов, к.м.н., руководитель отдела по организационной, образовательной работе и развитию колопроктологической службы РФ, ФГУ ГНЦК МЗ РФ.

В поликлиниках каждого города во время проведения информационной кампании «Проблемы с животом? А если это ВЗК?» размещались тематические постеры и опросники о симптомах ВЗК. Специально для кампании ассоциация колопроктологов России адаптировала короткий опросник, который включает вопросы о симптомах, в большинстве случаев встречающихся у пациентов с болезнью Крона. Респондент, отмечая у себя те или иные симптомы, по итогам прохождения опросника может получить рекомендацию обратиться к специалисту. В опроснике также указываются контакты центров, которые работают по профилю ВЗК.

«Воспалительные заболевания кишечника подвергают риску не только здоровье пациента, но его психологическое и эмоциональное состояние, а также возможность сохранять работу и трудоспособность, обеспечивать семью, заниматься хобби, путешествовать. Заболевание накладывает огромное количество ограничений на жизнь пациента и его семьи, но при этом о ВЗК очень мало говорят, и эти заболевания чаще всего диагностируются, когда здоровью человека уже нанесен значительный урон. Своевременная диагностика и адекватная терапия могут сохранить жизнь людей с ВЗК полноценной. Именно поэтому с помощью информационной кампании «Проблемы с животом? А если это ВЗК?» мы хотим, чтобы как можно больше людей узнали об этих заболеваниях и получили современную диагностику и лечение. 6500 из порядка 24000 человек, которые прошли опросник о симптомах ВЗК на нашем сайте, получили рекомендацию обратиться к специалисту. Уже для 250 пациентов нам удалось изменить ситуацию, и я надеюсь, что мы будем продолжать менять ее», — добавляет Е. Аверьянова, руководитель отделения МОО «Доверие» в Москве.

Тактика регидратационной терапии при острых кишечных инфекциях у детей

А. А. Плоскирева¹, кандидат медицинских наук

А. В. Горелов, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

Резюме. В статье изложены современные подходы к регидратационной терапии при острых кишечных инфекциях у детей, в том числе с использованием комплексных методов, направленных на коррекцию не только синдрома обезвоживания, но и микроэкологических нарушений, ассоциированных с инфекционным поражением кишечника.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дети, обезвоживание, эксикоз, регидратационная терапия, пробиотики, *L. reuteri*.

Abstract. The article covers modern approaches to fluid therapy in acute intestinal infections in children, including use of complex methods directed not only to correction of dehydration syndrome, but also micro-ecological disorders associated with infectious affection of the intestine.

Keywords: acute intestinal infections, children, dehydration, exicosis, fluid therapy, probiotics, *L. reuteri*.

Эпидемиологическая ситуация в мире по заболеваемости острыми кишечными инфекциями (ОКИ) остается на стабильно неблагоприятном уровне (Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2015 года (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»)) [1, 2]. По данным международных экспертов, 95% детей в возрасте до пяти лет хотя бы однократно переносят ОКИ [3–5]. ОКИ представляют собой и значимую экономическую проблему, что было показано в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году». Экономический ущерб от ОКИ, вызванных неустановленными инфекционными возбудителями, и от пищевых токсикоинфекций неустановленной этиологии составил 12815798,5 тысяч рублей в год, а для ОКИ установленной этиологии — 5864616,1 тысячи рублей в год [6].

Важным аспектом этиологической структуры ОКИ у детей в настоящее время является смена доминирующих возбудителей с бактериальных на вирусные, среди которых наиболее значимой является ротавирусная инфекция [7]. В постановлении Главного

государственного санитарного врача Российской Федерации Г. Г. Онищенко от 19.03.2010 № 21 «О профилактике острых кишечных инфекций» сказано: «Рост в последние годы показателей заболеваемости ОКИ, вызванных установленными бактериальными и вирусными возбудителями в Российской Федерации, обусловлен в основном ротавирусной инфекцией, уровни заболеваемости которой за период 1999–2009 гг. выросли практически в 7 раз. Удельный вес указанной нозологии в структуре ОКИ увеличился с 1,4% до 7,0%. Наиболее поражаемым контингентом при ротавирусной инфекции являются дети до 14 лет, составляющие около 90% в структуре патологии» [8]. Данный факт обуславливает пересмотр основных терапевтических подходов при ОКИ у детей, в частности коррекции синдрома обезвоживания.

Дегидратационный синдром является ведущим патогенетическим фактором при ОКИ у детей, обуславливая тяжесть заболевания. Поэтому особую значимость для практического здравоохранения приобретает оперативность и правильность оценки степени дегидратации у ребенка, больного ОКИ [9]. Фундаментальные исследования Н. В. Воротынцева, В. В. Малеева, В. И. Покровского по оценке выраженности обезвоживания на основе оценки острой потери массы тела пациента сохраняют свою актуальность до настоящего времени: эксикозу I степени соот-

ветствует потеря до 5% массы тела, что составляет до 50 мл/кг жидкости, эксикозу II степени — потеря 6–10% массы тела (60–100 мл/кг), эксикозу III степени — потеря более 10% массы тела (110–150 мл/кг). Обезвоживание с потерей массы тела более 20% не совместимо с жизнью [10]. Однако применительно к педиатрической практике определение дефицита массы тела ребенка на фоне болезни не всегда возможно ввиду интенсивного роста детей, поэтому оценка степени дегидратации проводится на основе клинических данных. В этой связи в настоящее время широкое распространение получили рекомендации Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и диетологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) от 2014 г. [11]. Однако в них предусмотрена клиническая оценка только внешнего вида, состояния глазных яблок и слизистых оболочек, а также наличие у ребенка слез. Более полная клиническая шкала М. Н. Gorelick дополнительно включает определение времени капиллярной реперфузии (в норме не более 2 секунд), снижение диуреза, основные гемодинамические показатели (частота и наполнение пульса) и показатели нарушения дыхания [12]. Существуют и другие шкалы клинической оценки выраженности обезвоживания. Однако значимость каждого из симптомов обезвоживания в клинической практике может быть не всегда достаточно высо-

¹ Контактная информация:
antonina@ploskireva.com

Таблица 1

Значимость симптомов обезвоживания в клинической практике [13, 14]

Симптомы	Чувствительность (95%)	Специфичность (95%)	Значимость для установления эксикоза I степени	Значимость для установления эксикоза II степени и более
Увеличение времени капиллярной реперфузии	0,60 (0,29–0,91)	0,85 (0,72–0,98)	Минимальна	Оптимальна
Снижение тургора кожи	0,58 (0,40–0,75)	0,76 (0,59–0,93)	Минимальна	Оптимальна
Нарушения дыхания	0,43 (0,31–0,55)	0,79 (0,72–0,86)	Минимальна	Оптимальна
Запавшие глаза	0,75 (0,62–0,88)	0,52 (0,22–0,81)	Минимальна	Оптимальна/высокая
Сухие слизистые оболочки	0,86 (0,80–0,92)	0,44 (0,13–0,74)	Оптимальна	Высокая
Прохладные конечности	0,10, 0,11	0,93, 1,00	Оптимальна	Высокая
Слабый пульс	0,04, 0,25	0,86, 1,00	Минимальна	Оптимальна
Отсутствующие слезы	0,63 (0,42–0,84)	0,68 (0,43–0,94)	Минимальна	Оптимальна
Тахикардия	0,52 (0,44–0,60)	0,58 (0,33–0,82)	Минимальна	Оптимальна
Запавший родничок	0,49 (0,37–0,60)	0,54 (0,22–0,87)	Минимальна	Оптимальна
Измененный общий внешний вид	0,80 (0,57–1,04)	0,45 (0,1 to 1,02)	Минимальна	Оптимальна

кой, особенно при эксикозе I степени, что делает их наиболее применимыми при эксикозе II степени (табл. 1).

При ОКИ у детей преобладает изотонический тип обезвоживания, характеризующийся пропорциональной потерей жидкости и электролитов, в первую очередь натрия. При этом не отмечается изменения осмотического давления воды во внутриклеточном и внеклеточном пространствах, что затрудняет его определение лабораторными методами [15].

Объективизация диагностики степени выраженности обезвоживания у детей возможна с применением алгоритма, включающего клинические (увеличение времени капиллярной реперфузии, определяемая клинически сухость слизистых оболочек), анамнестические (выраженность диареи и рвоты), инструментальные (оценка влажности кожных покровов) и лабораторные (дефицит буферных оснований сыворотки крови) данные [16].

Также одним из важных аспектов патогенеза, являющегося закономерным для ОКИ любой этиологии, является развитие нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Ранее было показано, что при дизентерии Зонне у 67,8–85,1% пациентов, при сальмонеллезе — у 95,1%, иерсиниозе — у 94,9%, ротавирусной инфекции — у 37,2–62,8% нарушения со стороны микрофлоры ЖКТ носят выраженный характер [17–19].

Дестабилизация микробиоценоза ЖКТ на фоне течения инфекционного процесса приводит к снижению колонизационной резистентности микрофлоры, повышению выраженности воспалительных реакций со стороны

слизистой оболочки кишки и снижению темпов репаративных процессов в кишечнике, что приводит к усугублению интоксикационного синдрома за счет высвобождения токсинов не только патогенных возбудителей, но и представителей условно-патогенной микрофлоры (УПФ), доля которых при ОКИ возрастает [20].

Основные патогенетические аспекты ОКИ обосновывают и терапевтические подходы — регидратационную и пробиотическую терапию, от своевременности и адекватности назначения которых зависит длительность заболевания и его исходы [10].

При развитии дегидратации основным принципом ведения таких больных является быстрое возмещение потерь жидкости и солей, а также увеличение буферной емкости крови. Общепризнано, что в педиатрической практике следует отдавать предпочтение оральной регидратации, как менее травматичной и более физиологичной для ребенка [21]. Международная практика применения оральной регидратации при ОКИ получила широкое применение с 70-х годов XX века, а ее включение в стандарты ведения больных позволило сократить число случаев госпитализации на 50–60% и значительно, на 40–50%, снизить летальность детей [22]. Однако первые рекомендации, которые можно отнести к регидратационной терапии и включающие в себя назначение рисового отвара, кокосового сока и морковного супа, относятся к периоду более 2500 лет назад и принадлежат древнеиндийскому врачу Sushruta [23]. В 1874 г. во Франции доктором Luton было обосновано назначение дополни-

тельной воды для лечения детей, больных ОКИ. Впервые раствор, в состав которого вошли глюкоза, натрий и хлор, предложил использовать доктор Robert A. Phillips, после открытия механизма потенцирования глюкозой всасывания в кишечнике ионов натрия и калия [23]. В нашей стране в 30–50-х годах XX века проводилась разработка методов регидратационной терапии ОКИ М. С. Масловым (1928, 1945, 1955), В. И. Моревым (1937), В. Е. Балабан (1937). Основные принципы оральной регидратации, состав растворов и методы организации помощи больным ОКИ в нашей стране были разработаны Центральным научно-исследовательским институтом эпидемиологии под руководством В. И. Покровского [10].

Общий терапевтический подход к оральной регидратации предусматривает раннее назначение регидратационных растворов и проводится в два этапа:

- 1-й этап — восполнение потерь, произошедших до момента обращения за медицинской помощью. Назначается суммарное количество жидкости 50–80 мл/кг в течение 6 ч;
- 2-й этап — поддерживающая регидратация, задачей которой является восполнение текущих потерь жидкости при ОКИ. В сутки назначается 80–100 мл/кг жидкости. Длительность второго этапа оральной регидратации продолжается до момента выздоровления или появления показаний для парентеральной коррекции обезвоживания [24].

Согласно действующим современным подходам, для проведения оральной регидратации рекомендовано исполь-

зование готовых форм растворов, сбалансированных по электролитному составу и осмолярности (75 мэкв/л натрия и 75 мэкв/л глюкозы и осмолярностью 245 мОсм/л), при этом значению осмолярности растворов, рекомендуемых для педиатрического применения, уделяется огромное значение.

На заре внедрения метода в рутинную клиническую практику в 1970 г., Всемирная организация здравоохранения рекомендовала для проведения оральной регидратации составы с общей осмолярностью 311 ммоль/л. Несмотря на их эффективность в коррекции обезвоживания главным недостатком данных базовых растворов было отсутствие положительного влияния на диарейный синдром. Одним из достижений, предложенным в 2004 г. ВОЗ, было снижение осмолярности растворов для оральной регидратации до 245 ммоль/л, а концентрации натрия до 75 ммоль/л и глюкозы до 75 ммоль/л. Принципиальным отличием гипоосмолярных формул для оральной регидратации является то, что у предыдущих растворов осмолярность была выше по сравнению с плазмой крови, что не способствовало снижению объема каловых масс при диарее и могло приводить к развитию гипернатриемии [25–28]. В 2001 г. Seokyoung Hahn был сделан метаанализ 15 рандомизированных клинических исследований, проведенных в различных странах мира, который показал, что применение растворов для оральной регидратации со сниженной осмолярностью оптимизирует всасывание воды и электролитов в кишечнике в большей степени, чем использование гипертонических растворов, при этом не было зарегистрировано случаев клинически значимой гипонатриемии, за исключением случаев холеры [29].

Также было показано, что данный тип растворов уменьшает потребность в инфузионной терапии, снижает выраженность диарейного синдрома и рвоты и позволяет уменьшить объемы растворов при проводимой оральной регидратации, что является важным преимуществом для педиатрии [16].

Необходимо учитывать, что коррекция обезвоживания должна проводиться с использованием и бессолевых растворов, среди которых предпочтение следует отдать питьевой воде (не минеральной!), возможно использование пектинсодержащих отваров (яблочный компот без сахара, морковно-рисовый отвар). Соотношение глюкозосолевых

растворов и питьевой воды должно быть 1:1 при водянистой диарее, 2:1 при выраженной рвоте, 1:2 при инвазивных диареях [24].

Тяжелые формы ОКИ, отсутствие эффекта от оральной регидратации или наличие обильной рвоты, отеков, развитие функциональной (острой) почечной недостаточности являются показаниями для проведения парентеральной регидратации, которая может быть осуществлена с использованием одного из современных отечественных растворов — 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината, доказавшего свою эффективность в интенсивной терапии данных состояний [30].

Патогенетическое обоснование необходимости применения пробиотических лекарственных средств при ОКИ не вызывает сомнения как в отечественной, так и в зарубежной литературе. Пробиотическую терапию рекомендовано назначать в составе комплексной стартовой терапии вне зависимости от этиологии заболевания и в как можно более ранние сроки. Данные препараты показаны также всем пациентам в периоде реконвалесценции с целью восстановления параметров микробиоценоза. Их применение при ОКИ у детей является не только патогенетически обоснованным, но и относится к самому высокому уровню доказательности — А — в соответствии с принципами доказательной медицины [31]. Данный факт был подтвержден в 2010 г. результатами метаанализа, включившего в себя результаты 63 рандомизированных контролируемых клинических исследований. В нем было показано, что использование пробиотиков достоверно уменьшает продолжительность диареи в среднем на 24,76 часа и сокращает частоту стула, при этом данные препараты характеризуются высоким профилем безопасности [32].

Одним из патогенетических механизмов, позволяющих рекомендовать пробиотики при ОКИ, является их положительное влияние на муциновый слой слизистой оболочки ЖКТ. На фоне течения инфекционного процесса наблюдается изменение физических характеристик данного барьера — снижение вязкости за счет разрушения дисульфидных связей между цистеиновыми мостиками суперструктуры данного геля, что может приводить к транслокации микроорганизмов из просвета кишечника в ткань. Данные процессы развиваются под действием пато-

генных микроорганизмов, имеющих соответствующие факторы патогенности в виде ферментов, разрушающих слизь (нейраминидаза, гиалуронидаза, муциназа). Длительное, в том числе в постинфекционном периоде, изменение физических свойств муцинового слоя приводит к риску развития воспалительных заболеваний кишечника [33]. Микроорганизмы, относящиеся к компонентам нормальной микрофлоры ЖКТ человека, а также продукты их обмена оказывают потенцирующее действие на состояние муцинового слоя посредством целого ряда механизмов, в том числе генетических [34, 35].

Современный взгляд на терапию пробиотиками подразумевает штамм-специфичный подход, который включает в себя установление в клинических исследованиях терапевтических эффектов, характерных для определенных генетически сертифицированных штаммов и дальнейшее их использование с учетом штамм-специфичных свойств пробиотиков в различных клинических ситуациях [36, 37].

Применительно к острым кишечным инфекциям у детей рабочая группа ESPGHAN в 2014 г. на основе анализа опубликованных систематических обзоров и результатов рандомизированных клинических исследований, в том числе плацебо-контролируемых, опубликовала меморандум, в котором разделила все пробиотические штаммы на пробиотики с положительной рекомендацией, с отрицательной рекомендацией и пробиотики с недостаточными доказательствами их эффективности. К рекомендованным штаммам (несмотря на низкий уровень доказательной базы по мнению экспертов) для терапии ОКИ у детей были отнесены *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* штамм DSM 17938 (исходный штамм ATCC 55730), а также термически инактивированный штамм *Lactobacillus acidophilus LB*, который формально к пробиотикам как живым микроорганизмам с заданными полезными свойствами отнесен быть не может, однако он показал свою эффективность при острых инфекционных гастроэнтеритах [38].

Lactobacillus reuteri DSM 17938 является одним из наиболее изученных штаммов. Данный микроорганизм относится к аутентичным для организма человека — он обнаруживается в грудном молоке человека, обитает в толстой кишке человека, встречается в ротовой полости, желудке, тонкой

Таблица 2

Сравнительная характеристика раствора БиоГая ОРС и рекомендованных растворов для оральной регидратации

	Рекомендации ESPGHAN	БиоГая ОРС
Глюкоза, ммоль/л (г)	74–111 (13,3–20)	84 (15)
Натрий, ммоль/л	60	60
Калий, ммоль/л	20	20
Хлорид, ммоль/л	25	44
Цитрат, ммоль/л	10	12
Осмолярность, мОсм/л	200–250	220

кишке, влаглище. В кишечнике человека *Lactobacillus reuteri* продуцирует антимикробную субстанцию — «реутерин», угнетающий рост *Escherichia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Clostridium* spp. и *Staphylococcus* spp., а также некоторых дрожжей и вирусов [39].

Штамм *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 устойчив к следующим антимикробным средствам (возможен совместный прием пробиотиков *Lactobacillus reuteri* *Protectis* с этими средствами): амоксициллин, ампициллин, Аугментин, диклосациллин, оксациллин, пенициллин G, феноксиметилпенициллин, цефуроксим, цефалотин, ванкомицин, доксициклин, тетрациклин, фузидовая кислота, ципрофлоксацин, энрофлоксацин, налидиксовая кислота, метронидазол. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 чувствителен к цефотаксиму, неомицину, стрептомицину, кларитромицину, эритромицину, рокситромицину, клндамицину, хлорамфениколу, рифампицину, имипенему, линезолиду, виргиниамину.

При этом *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 характеризуется хорошим профилем безопасности, что подтверждено Продовольственной и сельскохозяйственной организацией ООН (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO) и ВОЗ в 2002 г.

Клиническая эффективность *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 показана при функциональных коликах у детей первого года жизни, в составе комплексной эрадикационной терапии *H. pylori*-инфекции, профилактики антибиотик-ассоциированной диареи, при метаболическом синдроме, в терапии аллергических заболеваний. Эффективность данного штамма подтверждена в 163 клинических исследованиях у 14000 пациентов, из которых 114 — рандомизированные, двойные/слепые или слепые плацебо-контролируемые исследования, 47 — открытые исследования, 56 исследований проводились среди 7300 детей 0–3 лет жизни.

Однако наиболее хорошо изучены клинические эффекты данного штамма при ОКИ, что послужило причиной включения его в рекомендации ESPGHAN. Так, в многоцентровом рандомизированном простом слепом клиническом исследовании, проведенном среди госпитализированных с острым гастроэнтеритом детей, получавших традиционную терапию с или без 1×10^8 КОЕ *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 на протяжении 5 дней, было показано, что назначение данного пробиотического штамма сокращает продолжительность диареи через 24 и 48 ч (50% в основной группе против 5% в группе сравнения, $p < 0,001$) и 72 ч (69% против 11%, $p < 0,001$), позволяет уменьшить сроки госпитализации ($4,31 \pm 1,3$ дня против $5,46 \pm 1,77$ дня, $p < 0,001$) и снизить вероятность развития затяжного характера диареи (17% в группе сравнения и ни одного пациента в основной группе) [40]. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [41, 42].

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что в настоящее время в РФ единственным низкоосмолярным глюкозосолевым регидратационным раствором, содержащим *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, является БиоГая ОРС (биологически активная добавка). Данный раствор оказывает терапевтическое действие по двум основным патогенетическим направлениям — корригировать и обезвоживание, и нарушения микробиоценоза при ОКИ у детей. Важно подчеркнуть, что, помимо глюкозы, солей и пробиотика, БиоГая ОРС содержит цинк, оказывающий положительное влияние на всасывание воды, который также потенцирует процессы иммунологической защиты и участвует в процессах регенерации.

По составу и осмолярности комбинация солей БиоГая ОРС соответствует рекомендациям Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и диетологов, а также ВОЗ и ЮНИСЕФ по оральной регидратации при легкой и средней степенях обезвоживания (табл. 2).

Эффективность данной комбинации — *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 и растворов для оральной регидратации — была подтверждена в проспективном плацебо-контролируемом исследовании, где было показано снижение на 84% доли детей с обезвоживанием на вторые сутки приема данной комбинации [43].

Таким образом, комбинированная терапия пробиотиком и низкоосмолярным раствором для оральной регидратации (БиоГая ОРС) у детей без возрастных ограничений является не только патогенетически обоснованной, доказавшей свою несомненную эффективность и безопасность в контролируемых клинических исследованиях, но и наиболее перспективным направлением в лечении острых диарей любой этиологии, значительно уменьшающим полипрагмазию. ■

Литература

1. Электронный ресурс. Режим доступа: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525 — (дата обращения 10.02.2016).
2. Ayoub D., Lopetuso L. R., Chamseddine F., Dajani A., Lahiri K., Mahmoud H., Mqdad M. S., Zirizzotti G., Sultan M. A., Franceschi F., Gasbarrini A. Epidemiological evaluation of acute gastroenteritis and therapeutic approaches in Middle East Countries // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016, Sep; 20 (18): 3891–3901.
3. Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age // http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en/. Date of access: 24.08.2016.
4. Liu L., Qian Y., Zhang Y., Zhao L., Jia L., Dong H. Epidemiological aspects of rotavirus and adenovirus in hospitalized children with diarrhea: a 5-year survey in Beijing // BMC Infect Dis. 2016, Sep 23; 16 (1): 508.
5. Nguen T. V., Le Van P., Le Huy C. et al. Diarrhea caused by rotavirus in children less than 5 years of age in Hanoi, Vietnam // J Clin Microbiol. 2004. Vol. 76 (12). P. 5745–5750.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2015. 206 с.
7. Подколзин А. Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Российской Федерации. Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. д.м.н. М., 2015. 46 с.
8. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 19 марта 2010 г. № 21 «О профилактике острых кишечных инфекций» // Российская газета. 2010 (30 апреля). С. 21.



БиоГая ОРС - борьба с обезвоживанием при острых кишечных инфекциях



**3
в одном**



БиоГая ОРС – 3 в одном:

- низкоосмолярный глюкозо-солевой раствор – для восстановления водно-электролитного баланса¹
- лактобациллы *L. reuteri* Protectis – для борьбы с вирусной и бактериальной инфекцией и восстановления микрофлоры кишечника²
- цинк – для восстановления всасывания воды, активизации иммунитета и предотвращения рецидивов обезвоживания^{1,5,6}

**Рекомендуется детям с первых дней жизни.
Подтверждена безопасность применения
у младенцев и детей раннего возраста^{3, 4}**

Содержание цинка в растворах для пероральной регидратации у детей рекомендовано ВОЗ и ЮНИСЕФ¹

Литература: 1. World Health Organization, author. Diarrhoea Treatment Guidelines Including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation for Clinic-Based Healthcare Workers-2005; 2. Spinelli M et al. (2009) Proc 28th Nat. Congr. Antibiotic. Pediatr. 5-6 Nov. 2009. 3. Eom T-H, Oh E-Y, Kim Y-H et al. (2005) Korean J Pediatr. 48:986-989. 4. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E et al. (1997) J Pediatr. Gastroenterol Nutr. 24:399-404. 5. Bahl R, et al. (2001) Journal of Health, Population and Nutrition, vol. 19, no. 4, pp. 338-346. 6. Bhutta ZA, Black, R.E., Brown K.H., et al. (1999) Journal of Paediatrics, vol. 135, no. 6, pp. 689-697.

Организация, принимающая претензии потребителей в РФ:

Представительство АО Дельта Медикел Промоушнз АГ (Швейцария) 123001, Москва, Трехпрудный пер., д. 4, стр. 1., тел: +7(495) 981 53 54, <http://delta-medical.ru>, www.biogaia.ru

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

9. Guarino A., Lo Vecchio A., Захарова И. Н., Сугян Н. Г., Израилбекова И. Б. Тактика ведения детей с острым гастроэнтеритом на догоспитальном этапе: внедрение международных рекомендаций в практику педиатра // Русский медицинский журнал. 2014; 21: 1483–1488.
10. Малеев В. В., Горелов А. В., Усенко Д. В., Кулешов К. И. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. № 1. С. 4–8.
11. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D., Lo Vecchio A., Shamir R., Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Pediatric Infectious Diseases. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014 // J Pediatric Gastroenterol Nutr. 2014 Jul; 59 (1): 132–52. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000375.
12. Gorelick M. H., Shaw K. N., Murphy K. O. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children // Pediatrics. 1997; 99 (5): E6.
13. Kimberly Pringle at al. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea // Int J Emerg Med. 2011; 4: 58. Published online 2011 Sep 9.
14. Adam C. Levine at al. Prediction of Severe Disease in Children with Diarrhea in a Resource-Limited Setting // PLoS One. 2013; 8 (12): e82386. Published online 2013 Dec 3.
15. Айзенберг В. Л., Воротицына Н. В., Богачев В. Ф., Кадыров А. С. Патогенез и интенсивная терапия токсико-дистрофического синдрома у детей раннего возраста // Анестезиология и реаниматология. 1996; 6: 17–20.
16. Плоскирева А. А., Горелов А. В. Синдром обезвоживания при острых кишечных инфекциях у детей: новые подходы к диагностике // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14. № 4. С. 44–50.
17. Крамарь Л. В., Родионова Н. В., Арова А. А. Микроэкологические особенности кишечного биоценоза детей первого года жизни при острых кишечных инфекциях // Фундаментальные исследования. 2014. № 2. С. 90–93.
18. Битиева Р. Л. Оценка новых подходов к диагностике и терапии ротавирусной инфекции у детей. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2007.
19. Железнова Л. И. Клинико-лабораторные особенности микроэкологических нарушений слизистой толстой кишки при острых кишечных инфекциях у детей. Автореф. на соиск. уч. ст. к.б.н. СПб, 2006. 24 с.
20. Шендеров Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 3. Пробиотики и функциональное питание. М.: ГРАНТЬ, 2001. 286 с.
21. Sack D. A., Chowdhury A., Euso F. A. Oral rehydration in rotavirus diarrhea: a double blind comparison of sucrose with glucose electrolyte solution // Lancet. 1978, II, 80–82.
22. Mahalanabis D. Development of an Improved Formulation of oral Rehydration Salts (ORS) with Antidiarrhoeal and nutritional Properties: A «Super ORS». In: Development of Vaccines Drugs against Diarrhoea. J. Holmgren, A. Lindberg & R. Mollmy (Eds), 11 th Nobel Conference, Stockholm, 1985. Lund, Sweden: Studentlitteratur, 1986, p. 240–256.
23. Ruxin J. N. Magic bullet: the history of oral rehydration therapy // Medical History. 1994. 38 (4): 363–397.
24. Горелов А. В., Милутина Л. Н., Усенко Д. В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. М., 2005. 106 с.
25. World Health Organization. International study group on reduced-osmolarity ORS solutions. Multicentre evaluation of reduced-osmolarity oral rehydration salts solution // Lancet. 1995; 345. P. 282–285.
26. Hahn S., Kim Y., Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review // BMJ. 2001; 323: 81–85.
27. Alam N. H. Symptomatic Hyponatremia During Treatment of Dehydrating Diarrheal Disease With Reduced Osmolarity Oral Rehydration Solution // JAMA. Aug. 2, 2006; 296: 567–573.
28. Kimberly P. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. UNICEF: New formulation of Oral Rehydration Salts (ORS) with reduced osmolarity. Retrieved 2009–02–16 // Int J Emerg Med. 2011; 4: 58.
29. Hahn S., Kim Y., Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children // Cochrane Database Syst Rev (2): <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002847/abstract>; jsessionid=17D131F17917F3A78F2BF3A5E06A3B6F.f04t02-Date of access: 28.08.2016.
30. Плоскирева А. А., Горелов А. В., Жучкова С. Н. и др. Современные подходы к интенсивной терапии острых кишечных инфекций у детей // Инфекционные болезни. 2012; 10 (1): 50–55.
31. Kligler B., Cohrsen A. Probiotics // Am Fam Physician. 2008, Nov 1; 78 (9): 1073–1078.
32. Allen S. J., Martinez E. G., Gregorio G. V. et al. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea // Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD003048.
33. González-Castro A. M., Martínez C., Salvo-Romero E., Fortea M., Pardo-Camacho C., Pérez-Berezo T., Alonso-Cotoner C., Santos J., Vicario M. Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in Irritable Bowel Syndrome // J Gastroenterol Hepatol. 2016, Apr 18.
34. Hutsko S. L., Meizlsch K., Wick M., Lilburn M. S. Early intestinal development and mucin transcription in the young poult with probiotic and mannan oligosaccharide prebiotic supplementation // Poult Sci. 2016, May; 95 (5): 1173–8. DOI: 10.3382/ps/pew019.
35. Mattar A. F., Teitelbaum D. H., Drongowski R. A., Yongyi F., Harmon C. M., Coran A. G. Probiotics up-regulate MUC-2 mucin gene expression in a Caco-2 cell-culture model // Pediatr Surg Int. 2002, Oct; 18 (7): 586–590.
36. Szajewska H. Advances and limitations of evidence-based medicine-impact for probiotics // Ann Nutr Metab. 2010; 57 (suppl): 6–9.
37. Rijkers G. T., Bengmark S., Enck P. et al. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: current status and recommendations for future research // J Nutr. 2010; 140: S671–S676.
38. Szajewska H., Guarino A., Hojsak I., Indrio F., Kolacek S., Shamir R., Vandenplas Y., Weizman Z. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Apr; 58 (4): 531–539.
39. Talarico T. L., Casas I. A., Chung T. C., Dobrogosz W. J. Production and isolation of reuterin, a growth inhibitor produced by Lactobacillus reuteri // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1988, 32 (12): 1854–1858. DOI: 10.1128/aac.32.12.1854. PMC 176032. PMID 3245697. Retrieved 2015–01–19.
40. Dinleyici E. C., PROBAGE Study Group., Vandenplas Y. Lactobacillus reuteri DSM 17938 effectively reduces the duration of acute diarrhoea in hospitalised children // Acta Paediatr. 2014 Jul; 103 (7): e300–305. DOI: 10.1111/apa.12617. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24579935.
41. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S., Ciruzzi F., Indrio F., Masciale A., Fontana C., La Rosa M. M., Cavallo L., Francavilla A. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea — a double-blind study // Aliment Pharmacol Ther. 2012 Aug; 36 (4): 363–9. DOI: 10.1111/j.1365–2036.2012.05180.x. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22680836.
42. Urbanška M., Szajewska H. The efficacy of Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence // Eur J Pediatr. 2014 Oct; 173 (10): 1327–1337. DOI: 10.1007/s00431–014–2328–0. Epub 2014 May 13. Review. PMID: 24819885.
43. Eom T.-H., Oh E.-Y., Kim Y.-H., Lee H.-S., Yang P. S., Kim D.-U., Kim J.-T., Lee B.-C. The therapeutic effect of Lactobacillus reuteri in acute diarrhea in infants and toddlers // Korean J Ped. 2005. 48: 986–989.

Что скрывается под маской ОРВИ с позиции аллерголога?

В. А. Ревякина, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Резюме. Рассмотрены этиология, клиническая симптоматика и дифференциально-диагностические аспекты острых респираторных вирусных инфекций и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей у часто болеющих детей. Приведены клинические примеры и подходы к терапии аллергических заболеваний дыхательных путей.

Ключевые слова: дети, острые респираторные вирусные инфекции, аллергические заболевания верхних дыхательных путей, диагностика.

Abstract. Etiology, clinical symptoms and differential and diagnostic aspects of acute respiratory viral infections and allergic disorders of upper airways in ailing children were considered. Clinical cases and approaches to therapy of allergic disorders of airways were given.

Keywords: children, acute respiratory viral infections, allergic disorders of upper airways, diagnostics.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и аллергические болезни дыхательных путей — самые распространенные заболевания в практике педиатра [1–3]. Они относятся к мульти-симптомным заболеваниям, но наиболее частыми симптомами при них являются кашель и риносинуситы (табл. 1).

Сходство клинической симптоматики ОРВИ и аллергических заболеваний дыхательных путей у детей вызывает определенные трудности в установлении диагноза и причины их возникновения (табл. 2) и назначении этиопатогенетического лечения. Все это требует определенных (дополнительных) знаний у врачей, сталкивающихся с этими пациентами в своей повседневной деятельности. Своевременная диагностика и адекватное лечение могут предупредить полипрагмазию, развитие тяжелых осложнений и утяжеление течения болезни.

Контактная информация:
5356797@mail.ru

Таблица 1
Сходство и различие клинических симптомов у детей с ОРВИ и аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей

Клиническая симптоматика ОРВИ	Клиническая симптоматика аллергических заболеваний дыхательных путей
Повышение температуры, слабость, вялость, чихание, зуд в носу, заложенность носа, ринорея, нарушения обоняния, кашель, першение и боль в горле	Чихание, зуд в носу, заложенность носа, ринорея, нарушения обоняния, кашель
Появление симптомов в эпидемический период (осень-зима)	Симптомы могут быть в течение года (круглогодичный АР) или в период цветения растений (сезонный АР)
Продолжительность болезни 1–1,5 недели	Продолжительность заболевания зависит от вида аллергенов

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что дети с аллергическими заболеваниями болеют ОРВИ намного чаще, чем дети без атопии. У каждого 3–5 пациента с аллергической патологией ОРВИ протекает тяжелее по сравнению с детьми без аллергии. При этом спектр возбудителей ОРВИ у больных аллергической патологией более широкий и разнообразный [2].

Высокая заболеваемость ОРВИ у детей с аллергической патологией

обусловлена повышенной восприимчивостью слизистой оболочки дыхательных путей к респираторным вирусам (особенно риновирусам). Дефицит противовирусных интерферонов: ИНФ-α, ИНФ-β, ИНФ-γ, ИНФ-λ, нарушения местного иммунитета способствуют повышенной проницаемости слизистой оболочки дыхательных путей и чрезмерному проникновению вирусов, которые способны активировать провоспалительные цитокины, участвующие в аллергическом воспа-

Таблица 2
Этиологические факторы ОРВИ и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей

Вирусы — причина ОРВИ	Аллергены
Грипп (типы А, В, С) Парагрипп (4-го типа) Аденовирус (более 40 серотипов) Респираторно-синтициальный вирус (2 серовара) Риновирусы (113 сероваров) Коронавирус	Домашняя пыль Клещи домашней пыли Пыльцевые аллергены деревьев, сорных трав, злаков Эпидермальные аллергены домашних животных Грибковые аллергены

Таблица 3

Дифференциально-диагностические критерии ОРВИ и аллергического ринита

Симптомы	ОРВИ	Аллергический ринит
Круглогодичные симптомы ринита	–	+
Сезонные симптомы ринита	(Осень-весна) +	(Весна-осень) +
Эффект элиминации	–	+
Повышение температуры	+/-	–
Элиминационно-ирригационная терапия	+	+
Деконгестанты	–	+/-
Интраназальные кортикостероиды	–	+
Антигистаминные препараты	–	+

Таблица 4

Критерии вирусиндуцированной бронхиальной астмы

- Симптомы: кашель, хрипы, одышка, > 10 дней на фоне ОРВИ
- Частота БОС больше 3 эпизодов в год или тяжелые эпизоды и/или ночные приступы
- Между эпизодами БОС дети могут иметь редкий кашель, хрипы, ночные приступы
- Атопия или семейный анамнез, отягощенный по аллергическим заболеваниям

лении и в повышении синтеза иммуноглобулина Е. Таким образом, вирусы создают предпосылки для формирования аллергической сенсибилизации организма у детей, предрасположенных к атопии. Они могут быть пусковым фактором развития аллергических заболеваний дыхательных путей, а также триггером обострения аллергической болезни.

Поэтому проблема часто и длительно болеющего ребенка острой респираторной вирусной инфекцией является важным дифференциально-диагностическим аспектом. Под маской ОРВИ могут быть аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма. Наблюдение в течение 5 лет за 95000 детей подтвердило связь между респираторной вирусной инфекцией у детей младшего возраста и развитием бронхиальной астмы. Хуже обстоит дело с детьми, страдающими аллергическим ринитом, который остается нераспознанным многие годы. Ниже приводится клинический случай, ярко демонстрирующий данную проблему.

Пациент А., 6 лет. Направляющий диагноз «часто болеющий ребенок».

Жалобы на заложенность носа, чихание, зуд носа. Анамнез: наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у родной тети по линии матери — атопический дерматит. Ребенок от 4-й беременности, протекавшей с гестозом и угрозой выкидыша, от вторых преждевременных самостоятельных родов на 7 мес. Масса при рождении 1340 г, рост — 48 см. С рождения на искусственном вскармливании (из-за гипогалактии матери).

С рождения высыпания у ребенка — атопический дерматит, симптомы которого сохранялись до 3 лет. Клинически данных за пищевую аллергию, со слов родителей, нет. Из перенесенных заболеваний: пневмония в 2 года, частые ОРВИ (5–6 раз в год). С трех лет отмечается круглогодичная заложенность носа, зуд носа, с ухудшением в сырое прохладное время, в летний период наблюдалось некоторое улучшение проявлений ринита, ночью — беспокойный сон, дышит, «открыв рот», отмечается гиперактивность. Все проявления расценивались как ОРВИ (хотя не всегда протекали с повышением температуры). Получал лечение деконгестантами с временным положительным эффектом. Лекарственная непереносимость — данных нет.

Аллергологически ранее не обследовался. Аллергологом не наблюдается. Проживает в частном доме, ранее была собака и рыбки, есть аквариум с черепахой, цветы, много мягких игрушек, подушки пуховые, перьевые. При аллергологическом обследовании выявлены повышенные уровни специфических IgE-антител к домашней пыли (4+), клещам домашней пыли (4+), кошке (2+), собаке (2+). На основании анализа данных анамнеза, клинического осмотра и результатов аллергологического обследования был выставлен диагноз «круглогодичный персистирующий аллергический ринит, среднетяжелое течение».

Из представленного клинического примера видно, что наиболее частой ошибкой врачей первичного звена

являются назальные симптомы, которые расцениваются как ОРВИ (табл. 3).

В клинической практике постановка диагноза АР обычно осуществляется на основании анамнеза, результатов передней риноскопии и аллергологического обследования [3].

При сборе семейного и аллергологического анамнеза особое внимание обращают на наличие наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям. При опросе родителей следует выяснять не только наличие аллергических заболеваний, но и наличие симптомов, которые родители могут не оценивать как проявление аллергии (сезонный насморк, круглогодичная заложенность носа). Необходимо оценить также наличие у ребенка в раннем детстве атопического дерматита или острых реакций на пищу, рецидивирующей обструкции бронхов. Собирая анамнез, необходимо обращать внимание на сезонность обострений болезни — весной и летом (при САР), круглогодичные симптомы с некоторым улучшением в летние месяцы (при КАР). Усиление чихания и заложенности носа по утрам, дыхание через рот, слизистое отделяемое из носа, храп по ночам позволяют заподозрить АР. При сборе анамнеза можно выявить причинно-следственную связь острых симптомов АР с воздействием аллергенов (контакт с домашними животными, уборка квартиры и пр.). Часто АР (особенно САР) сопровождается глазными симптомами. Необходимо проследить эффективность терапии ринита (эффект или отсутствие эффекта от противоаллергического лечения).

При осмотре ребенка, имеющего жалобы на нарушение носового дыхания, следует обратить внимание на такие внешние признаки, как «гримасничанье», «шмыгание», трение носа, «аллергический салют», характер отделяемого из носа. Клинические

симптомы, их продолжительность и частота возникновения, связь с причинными аллергенами — основные критерии для диагностики и характеристики АР у детей. Цвет отделяемого из носа один из основных критериев дифференциальной диагностики причин затруднения носового дыхания. Прозрачное отделяемое характерно для АР или для начального периода вирусной инфекции. Густую бесцветную слизь в назальной полости обнаруживают при гипертрофии глоточной миндалины, рецидивирующем аденоидите или риносинусите.

При риноскопии у больных АР выявляется неравномерная окраска носовых раковин — от бледно-розовой, пятнистой до синюшной и бледной (матовой). Риноскопическая картина САР и КАР имеет свои особенности и связана с длительностью воздействия аллергена. Так, в начальном периоде САР (поллиноза) слизистая оболочка носа может быть гиперемизированной с жидким серозным отделяемым. Эти проявления необходимо дифференцировать с острым инфекционным ринитом. В течение нескольких суток риноскопическая картина при САР быстро меняется. Слизистая оболочка полости носа приобретает бледно-розовую или синюшную окраску, становится отечной, водянистой, блестящей, с прозрачным слизистым отделяемым. Отмечается преобладание выраженного отека в носу (блокады) над ринореей. При задней риноскопии часто обнаруживается валикообразное утолщение слизистой оболочки задних отделов соустья, отек задних концов нижних носовых раковин. Слизистая оболочка носа у детей младшего возраста с КАР имеет бледно-розовый оттенок. У старших детей она становится цианотичной или приобретает белесоватую пятнистость, появляется признак «игры вазомоторов» («пятна Воячека», особенно характерные для детей пубертатного периода).

Для выявления спектра сенсибилизации при АР используют методы аллергодиагностики: *in vivo* (кожные скарификационные пробы или *prik*-тесты с неинфекционными аллергенами), *in vitro* (определение специфических IgE к аллергенам в сыворотке крови). В ряде случаев для подтверждения клинической значимости выявленной сенсибилизации или при несовпадении клинико-анамнестических и лабораторных данных проводят провокаци-

онные тесты, однако они не являются стандартной процедурой. *Prik*-тесты рекомендуются проводить для диагностики аллергии немедленного типа. Кожные пробы проводятся в период клинической ремиссии АР, при условии отмены ряда фармакологических препаратов, которые могут повлиять на результаты обследования.

Определение специфических IgE в сыворотке крови необходимо для выявления причинно-значимых аллергенов. Отсутствие сенсибилизации может иметь большое клиническое значение для исключения АР. Данный метод проводится, когда есть противопоказания к постановке кожных тестов, не представляется возможным отмена фармакологических препаратов, влияющих на результаты кожного тестирования, а также при сопутствующих распространенных заболеваниях кожи (атопический дерматит, рецидивирующая крапивница) при необходимости проведения обследования у пациента, имевшего анафилактические реакции. Результаты аллергологического обследования *in vitro* следует сопоставлять с анамнезом заболевания и клиническими проявлениями. Отсутствие специфических IgE к аллергенам не исключает наличие сенсибилизации, а выявление только IgE не подтверждает аллергическую природу симптомов. Поэтому результаты теста следует рассматривать совместно с анамнезом.

В повседневной практике постановка диагноза обычно осуществляется на основании анамнеза, результатов передней риноскопии и определения аллергенспецифических IgE к различным аллергенам. В случаях, когда диагноз АР под сомнением, может быть проведена эндоназальная провокационная проба с подозреваемым аллергеном. Она проводится в условиях процедурного кабинета, чаще всего с аллергенами пыльцы растений или клещей домашней пыли, реже — с аллергенами домашних животных.

Эндоскопическое обследование проводится для дифференциальной диагностики АР с пороками развития внутриносовых структур (в частности, с атрезией хоан), инородными телами, врожденным риноэнцефалоцеле, различными видами искривления носовой перегородки (шипы, гребни и т. д.), аденоидными вегетациями, аденоидитом, хоанальными полипами, врожденными кистами носоглотки, юношеской ангиофибромой, злокачественными

опухолями носа и носоглотки (лимфосаркомы).

Рентгенография околоносовых пазух проводится у детей в случае подозрения на синусит, кисты пазух, при обнаружении полипов в полости носа. Рентгенологические признаки аллергического риносинусита включают: утолщение слизистой оболочки околоносовых пазух, тотальное затемнение или подушкообразные тени, кольцевидный пристеночный отек слизистой оболочки, симметричность поражения.

Под маской ОРВИ, протекающих с явлениями бронхиальной обструкции, может скрываться бронхиальная астма, триггерами которой могут быть вирусы (риновирусы). Это вирусиндуцированный фенотип бронхиальной астмы, которая наиболее часто наблюдается у детей дошкольного возраста [4]. Для постановки вирусиндуцированной бронхиальной астмы необходимо ориентироваться на следующие клинические критерии (табл. 4).

Терапия аллергических заболеваний дыхательных путей (аллергический ринит, бронхиальная астма) включает прежде всего симптоматическую и патогенетическую терапию, при необходимости — воздействие на этиологический фактор. Для профилактики ОРВИ у больных аллергическими заболеваниями необходим комплекс мероприятий [5]:

- разобщение с источником ОРВИ;
- оздоровительные мероприятия;
- закаливание, занятия спортом;
- иммунопрофилактика. ■

Литература

1. Колобухина Л. В. Вирусные инфекции дыхательных путей. Респираторная медицина: руководство / Под ред. А. Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 1. 600 с.
2. Зайцев А. А., Клочков О. И., Мионов М. Б., Синопальников А. И. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, лечение и профилактика. М., 2008. 37 с.
3. РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините / Под ред. В. А. Ревякиной, Н. А. Дайхес, Н. А. Геппе. М.: Оригинал-макет, 2015. 80 с.
4. Косякова Н. И. Вирус-индуцированная бронхиальная астма и роль герпетической инфекции в развитии бронхиальной обструкции у детей // Поликлиника. Спецвыпуск. 2016, № 4, с. 49–52.
5. Akdis C. A., Hellems P. W., Agache I. Global atlas rhinitis and chronic rhinosinusitis. 2015. 422 p.

Соматическое и неврологическое здоровье детей, родившихся у матерей, страдающих эпилепсией

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

С. Ш. Турсунхужаева**, кандидат медицинских наук

* ФГАУ ННПЦЗД Минздрава России, Москва

** Городская детская клиническая больница № 5, Ташкент

Резюме. Представлены современные литературные данные о влиянии материнской эпилепсии и принимаемых в периоде беременности антиэпилептических препаратов на соматическое и неврологическое здоровье плодов/детей. Затронуты темы исходов беременности у матерей с эпилепсией, врожденных мальформаций плода, опасности/безопасности отдельных антиэпилептических препаратов, допустимости грудного вскармливания и т.д.

Ключевые слова: эпилепсия, беременность, антиэпилептические препараты, врожденные мальформации, когнитивное развитие, дети.

Abstract. Contemporary literature data concerning the influence of maternal epilepsy and antiepileptic drugs' administration during gestation period on somatic and neurological health in fetuses/infants is presented. The covered topics are: pregnancy outcomes in epileptic mothers, congenital fetal malformations, particular antiepileptic drugs' hazards/safety, permissibility of breastfeeding etc.

Keywords: epilepsy, pregnancy, antiepileptic drugs, congenital malformations, cognitive development, infants.

Доля женщин, страдающих эпилепсией, среди общего числа беременностей составляет от 0,3% до 0,5%. Проблема эпилепсии и беременности неоднократно рассматривалась в работах С. L. Harden (2014), A. S. Laganà и соавт. (2016), а также M. O. Kinney и J. J. Craig (2017) [1–3]. S. F. Reiter и соавт. (2016) отмечают сниженную «удовлетворенность жизнью» среди женщин с эпилепсией как во время беременности, так и по ее завершении [4].

В изучении проблемы эпилепсии у беременных можно выделить следующие основные направления: 1) влияние антиэпилептических препаратов (АЭП) на плод (тератогенный эффект); 2) влияние АЭП на детей при грудном вскармливании; 3) влияние материнской эпилепсии (и АЭП?) на когнитивные функции детей.

Исходы беременности у женщин с эпилепсией

В обзорных работах M. Artama и соавт. (2017), а также I. Borthen и N. E. Gilhus (2012) подробно описан весь спектр осложнений беременности у женщин с эпилепсией [5, 6].

L. Sveberg и соавт. (2015) рассматривают проблему послеродовых кровотечений у женщин с эпилепсией [7]. Как известно, существующие в настоящее время рекомендации предусматривают для беременных, принимающих энзим-индуцирующие АЭП, назначение витамина К на протяжении последнего месяца гестации. После обследования 109 рожениц, страдающих эпилепсией, норвежские исследователи пришли к заключению, что риск послеродовых кровотечений у этого контингента пациентов по частоте возникновения не имеет достоверных отличий от такового у женщин контрольной группы (без эпилепсии). Более того, отличия отсутствовали как среди принимавших, так

и не принимавших с профилактической целью витамин К [7].

A. H. Farmen и соавт. (2015) привлекают внимание к нередкому феномену задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плодов у женщин с эпилепсией [8]. В частности, были проанализированы проспективно зарегистрированные данные, касающиеся беременности, а также пре- и перинатальных факторов по округу Оппланд (Норвегия); окончательный анализ включал информацию по 166 женщинам с эпилепсией и их 287 детям (в контрольную группу были включены 40 553 случая беременности у женщин без эпилепсии, зарегистрированных в той же базе данных). Риск нахождения массового индекса в зоне ниже 10-го перцентиля и принадлежности детей к категории «маленьких к сроку гестации» (SGA) был существенно выше в первой группе, а экспозиция АЭП увеличивала этот риск (особенно при приеме женщинами ламотриджина); окружность головы была значительно меньшей

¹ Контактная информация:
studenikin@nczd.ru

у тех детей, чьи матери принимали карбамазепин [8].

Т. Tomson и соавт. (2015) среди основных (наиболее широко распространенных) врожденных мальформаций, регистрируемых у детей, матери которых страдают эпилепсией, на первое место ставит врожденные пороки сердца, за которыми следуют орофациальные дефекты (расщелины неба/верхней губы), а также дефекты нервной трубки и гипоспадии [9]. При этом предполагается, что описываемые врожденные мальформации являются результатом воздействия на плод различных АЭП, принимаемых его будущей матерью для контроля эпилептических приступов.

J. Weston и соавт. (2016) представили систематический обзор, посвященный монотерапии эпилепсии в периоде беременности с акцентом на исходы в виде врожденных аномалий развития у потомства матерей с описываемой патологией [10].

F. J. Vajda и соавт. (2017) склонны увязывать АЭП-индуцированные мальформации плодов со спонтанными абортными (выкидышами). Так, по данным австралийских исследователей получавшие АЭП женщины, у которых в предшествующую беременность отмечались мальформации плода или спонтанный выкидыш, при последующих беременностях имели 2–3-кратно повышенный риск возникновения аномалии плода (по сравнению с женщинами, получавшими аналогичную терапию, но без осложнений в виде мальформации плода) [11]. Вообще среди беременных женщин, получавших АЭП, вероятность спонтанных выкидышей была выше, чем в предшествующие беременности (без приема АЭП). Не исключено, что спонтанные выкидыши были сопряжены с АЭП-зависимыми мальформациями, не совместимыми с дальнейшим выживанием плода [11].

Влияние антиэпилептических препаратов на плод

У детей, подвергшихся влиянию АЭП, возникают проблемы различного плана, но основное внимание среди них принято уделять двум принципиальным моментам — врожденным мальформациям и отставанию в развитии. Принято считать, что риск врожденных аномалий (мальформаций), ассоцииро-

ванных с терапией АЭП, варьирует от 2% до 10%. Почти полвека назад S. R. Meadow (1968) сообщил о взаимосвязи приема примидона, фенитоина и фенобарбитала с врожденными мальформациями.

Е. Campbell и соавт. (2013) продемонстрировали, что рекуррентный (повторный) риск врожденных мальформаций у детей, подвергшихся в периоде внутриутробного развития воздействию АЭП (при наличии врожденной мальформации у ранее родившегося ребенка), составил 16,8% (по сравнению с 9,8% у женщин, ранее родивших ребенка без мальформаций), а относительный риск равнялся 1,73 при 95% доверительном интервале от 1,01 до 2,96 [12]. Риск повторного рождения ребенка с мальформациями достигал 50% у женщин, которые ранее родили двух детей с врожденными мальформациями. По данным английских исследователей, наблюдалась тенденция к более высокому риску повторных мальформаций у беременных женщин, получавших вальпроаты (21,9%, относительный риск 1,47 при 95% доверительном интервале 0,68–3,20) и топирамат (50%, относительный риск 4,50 при 95% доверительном интервале 0,97–20,82), но не карбамазепин или ламотриджин [12].

Представляя соответствующие данные Бостонского медицинского центра за период с 2003 по 2010 гг., G. M. Deck и соавт. (2015) указывают, что среди младенцев, подвергшихся воздействию АЭП в периоде внутриутробного развития (при наличии у их матерей эпилепсии), частота встречаемости больших врожденных мальформаций (заячья губа и/или волчья пасть, септальные дефекты желудочков или предсердий, другие аномалии сердечно-сосудистой системы, дефекты уrogenитальной системы) составила порядка 4,7% [13]. Представляет интерес то обстоятельство, что в тех случаях, когда матери принимали АЭП по другим показаниям (не для лечения эпилепсии), частота встречаемости больших врожденных мальформаций была еще выше (5,0%). Самый же высокий уровень описываемых мальформаций (10,6%) отмечен у младенцев, чьи матери на протяжении беременности получали монотерапию бензодиазепинами [13].

Признавая отсутствие точного понимания воздействия на системы и органы фетального организма, в качестве

потенциальных механизмов патологического влияния АЭП на развитие плода L. Etamad и соавт. (2012) перечисляют следующие (основные): фолат-ассоциированные реакции, ишемию, реактивные интермедиарные субстанции (например, свободные радикалы), а также генетическую подверженность [14].

Что касается фолат-ассоциированных реакций, по данным популяционного когортного исследования L. Van и соавт. (2015), посвященного изучению частоты врожденных аномалий у детей при наличии/отсутствии приема фолиевой кислоты (в высоких дозах) их матерями на фоне использования АЭП, получены следующие результаты [15]. Авторы приходят к заключению, что потомство женщин с эпилепсией в первом триместре беременности подвергается в 2 раза большему риску значительных врожденных аномалий развития (по сравнению с контингентом, матери которых не страдают эпилепсией); при этом никаких свидетельств тому, что высокодозная дотация фолиевой кислоты снижает риск АЭП-ассоциированных последствий, не было получено [15].

Основываясь на данных популяционного когортного исследования, J. Christensen и соавт. (2015) указывают, что оценка по шкале APGAR у детей, пренатально подвергшихся воздействию АЭП, оказывается ниже, чем у новорожденных, чьи матери в период беременности не принимали препаратов этой группы [16]. К такому заключению авторы пришли на основании данных, основанных на результатах анализа регистров здоровья в Дании (677 021 случай одноплодных родов за период с 1997 по 2008 гг.). Скорректированный относительный риск (aRR) низкой оценки по шкале APGAR (< 7 баллов) по сравнению с группой контроля составил 1,34 (95% доверительный интервал 0,90–2,01). При рассмотрении в этом аспекте отдельных АЭП оказалось, что не скорректированный относительный риск (RR) составил для карбамазепина 1,86 (95% доверительный интервал 1,01–3,42), 1,85 для вальпроатов (95% доверительный интервал 1,04–3,30), 2,97 для топирамата (95% доверительный интервал 1,26–7,01) [16].

Н. Mutlu-Albayrak и соавт. (2016) представили серию случаев так назы-

ваемого «фетального вальпроатного синдрома» (fetal valproate syndrome) у детей различного возраста [17]. При этом у наблюдаемых пациентов отмечался не только лицевой дизморфизм, но и другие признаки (аномалии развития пальцев верхних конечностей, деформация грудины, двусторонний крипторхизм, недоразвитие речи и т.д.). Турецкие исследователи приходят к выводу, что при внутриутробной экспозиции плодов препаратам вальпроевой кислоты могут формироваться не только черты лицевого дизморфизма, но и ряд малых скелетных аномалий, причем это не зависит от дозы вальпроатов, принимаемых матерями [17].

В дополнение к этому Н. Ozkan и соавт. (2011) описали случай тяжелого фетального вальпроатного синдрома в виде комбинации сочетанного порока сердца, мультикистозной дисплазии почек и тригоноцефалии (вариант краниостеноза, при котором отмечается преждевременное закрытие лобного шва) [18].

Исследование, выполненное М. W. Green и соавт. (2012), было посвящено изучению риска возникновения орофациальных дефектов и больших врожденных мальформаций у плодов, подвергшихся действию топирамата, принимаемого беременными женщинами с эпилепсией [19]. Риск описываемых врожденных мальформаций при использовании топирамата в периоде гестации не превышал таковой для других АЭП [19]. R. Castilla-Puentes и соавт. (2014) выявили преобладающее количество больших врожденных аномалий плода/новорожденного в случаях приема топирамата по поводу имеющейся эпилепсии (в сравнении с приемом этого АЭП по иным показаниям) [20].

М. Carrasco и соавт. (2015) впервые описали случай развития синдрома отмены габапентина у новорожденного, мать которого на протяжении беременности длительно принимала этот препарат; ранее габапентин считался абсолютно безопасным для использования в периоде гестации [21].

Влияние АЭП на детей при грудном вскармливании

Хотя АЭП, поступающие в организм ребенка с грудным молоком при естественном вскармливании, потенциально могут вызывать побочные эффек-

ты и нежелательные события, а также оказывать негативное влияние на его развитие, большинство фармакологических средств считаются безопасными или «сравнительно безопасными». На это обстоятельство указывают G. Veiby и соавт. (2016) [22]. Наименее безопасными считаются такие АЭП, как барбитураты, бензодиазепины, ламотриджин и этосуксимид [22].

Речь идет не только о таком традиционном АЭП, как вальпроевая кислота (вальпроаты) и карбамазепин, но и о новых АЭП — ламотриджине, топирамате, габапентине, леветирацетаме и т.д.

В свое время В. Frey и соавт. (2002) описали случай транзиторного холестатического гепатита у новорожденного/грудного ребенка, вызванного поступлением в его организм с грудным молоком карбамазепина, который мать пациента принимала в качестве антиэпилептического лечения [23].

Е. Nordmo и соавт. (2009) представили клиническую ситуацию с развитием у младенца тяжелого апноэ при поступлении с грудным молоком ламотриджина [24].

T. Westergren и соавт. (2014) наблюдали 2-месячного ребенка, получавшего грудное вскармливание у матери с эпилепсией, у которого при этом развилась топирамат-индуцированная диарея [25].

R. Davanzo и соавт. (2013) подчеркивают, что при естественном вскармливании этосуксимид, зонисамид, а также повторные назначения клоназепама и диазепама кормящим матерям являются абсолютно противопоказанными [26].

Ламотриджин считается безопасным АЭП при использовании беременными и кормящими женщинами [27]. Тем не менее среди неблагоприятных эффектов ламотриджина, оказываемых на получающих грудное вскармливание младенцев, Н. Dalili и соавт. (2015) перечисляют тромбоцитоз и тяжелое апноэ [27]. В этой связи авторы подчеркивают необходимость мониторинга концентрации ламотриджина в крови у младенцев, вскармливаемых грудным молоком матерями, получающими этот АЭП [27].

Влияние материнской эпилепсии на когнитивные функции детей

О дефиците когнитивных функций, свойственных детям, подвергшихся

влиянию АЭП в фетальном периоде развития, сообщается в многочисленных публикациях R. L. Bromley и соавт. (2010), D. McCorry и R. Bromley (2015), S. Kasradze и соавт. (2017), R. L. Bromley и G. A. Baker (2017) и других исследователей [28–31].

В частности, N. Gopinath и соавт. (2015) прямо указывают, что дети матерей, страдающих эпилепсией, характеризуются не только сниженным интеллектом, но и нарушениями внимания и памяти [32].

М. Videman и соавт. (2016) в своих работах демонстрируют влияние пренатального действия АЭП на активность головного мозга в периоде новорожденности (с оценкой неврологического статуса по Hammersmith Neonatal Neurological Examination, а также ЭЭГ-исследованием для оценки ранней кортикальной активности), а затем описывают относительную сохранность внимания к лицам в 7-месячном возрасте у детей, матери которых принимали препараты указанной фармакологической группы в периоде беременности [33, 34]. Тем не менее финские авторы подчеркивают, что применение в периоде гестации карбамазепина, окскарбазепина и препаратов вальпроевой кислоты (но не ламотриджина и не леветирацетама) было ассоциировано с нарушениями вербального развития в возрасте 7 месяцев [34].

В свою очередь, в работах S. Hunt и соавт. (2006) и D. W. Loring (2014) показано, что леветирацетам безопасен для плода при использовании в режиме монотерапии [35, 36]. R. Shallcross и соавт. (2014) показали, что речевое, моторное и когнитивное развитие детей, внутриутробно подвергшихся влиянию принимаемого их матерями леветирацетама, не страдает [37].

Эволюцию представлений о влиянии эпилепсии и АЭП на плод и ребенка можно проследить по публикациям последних лет, среди которых заслуживают особого внимания работы А. С. Tricco и соавт. (2014), Е. Е. Gerard и K. J. Meador (2015), Q. Nie и соавт. (2016), S. V. Thomas и соавт. (2017) [38–41].

Создание регистров беременности представляется важнейшим моментом в изучении потенциально тератогенных и прочих эффектов АЭП в отношении нервной системы, а также других органов и систем потомства матерей, страдающих эпилепсией. ■

Литература

1. *Harden C. L.* Pregnancy and epilepsy // *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2014; 20 (1 Neurology of Pregnancy): 60–79.
2. *Laganà A. S., Triolo O., D'Amico V., Cartella S. M.* et al. Management of women with epilepsy: from preconception to postpartum // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 293 (3): 493–503.
3. *Kinney M. O., Craig J. J.* Pregnancy and epilepsy: meeting the challenges over the last 25 years: The rise of the pregnancy registries // *Seizure*. 2017; 44: 162–168.
4. *Reiter S. F., Bjørk M. H., Daltveit A. K., Veiby G.* et al. Life satisfaction in women with epilepsy during and after pregnancy // *Epilepsy Behav.* 2016; 62: 251–257.
5. *Artama M., Ahola J., Raitanen J., Uotila J.* et al. Women treated for epilepsy during pregnancy: outcomes from a nationwide population-based cohort study // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2017; Feb 7. DOI: 10.1111/aogs.13109. [Epub ahead of print].
6. *Borthen I., Gilhus N. E.* Pregnancy complications in patients with epilepsy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2012; 24 (2): 78–83.
7. *Sveberg L., Vik K., Henriksen T., Taubøll E.* Women with epilepsy and post partum bleeding: Is there a role for vitamin K supplementation? // *Seizure*. 2015; 28: 85–87.
8. *Farmen A. H., Grundt J., Tomson T., Nakken K. O.* et al. Intrauterine growth retardation in fetuses of women with epilepsy // *Seizure*. 2015; 28: 76–80.
9. *Tomson T., Xue H., Battino D.* Major congenital malformations in children of women with epilepsy // *Seizure*. 2015; 28: 46–50.
10. *Weston J., Bromley R., Jackson C. F., Adab N.* et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 11: CD010224.
11. *Vajda F. J., O'Brien T. J., Graham J. E., Hitchcock A. A.* et al. Antiepileptic drugs, foetal malformations and spontaneous abortions // *Acta Neurol. Scand.* 2017; 135 (3): 360–365.
12. *Campbell E., Devenney E., Morrow J., Russell A.* et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero // *Epilepsia*. 2013; 54 (1): 165–171.
13. *Deck G. M., Nadkarni N., Montouris G. D., Lovett A.* Congenital malformations in infants exposed to antiepileptic medications in utero at Boston Medical Center from 2003 to 2010 // *Epilepsy Behav.* 2015; 51: 166–169.
14. *Etamad L., Moshiri M., Moallem S. A.* Epilepsy drugs and effects on fetal development: Potential mechanisms // *J. Res. Med. Sci.* 2012; 17 (9): 876–881.
15. *Ban L., Fleming K. M., Doyle P., Smeeth L.* et al. Congenital anomalies in children of mothers taking antiepileptic drugs with and without periconceptional high dose folic acid use: A population-based cohort study // *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0131130.
16. *Christensen J., Pedersen H. S., Kjaersgaard M. I., Parner E. T.* et al. Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study // *BMJ Open*. 2015; 5 (9): e007425.
17. *Mutlu-Albayrak H., Bulut C., Caksen H.* Fetal valproate syndrome // *Pediatr. Neonatol.* 2016; Jun 17. pii: S1875–9572 (16)30072–9. DOI: 10.1016/j.pedneo.2016.01.009. [Epub ahead of print].
18. *Ozkan H., Cetinkaya M., Köksal N., Yapici S.* Severe fetal valproate syndrome: combination of complex cardiac defect, multicystic dysplastic kidney, and trigonocephaly // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011; 24 (3): 521–524.
19. *Green M. W., Seeger J. D., Peterson C., Bhattacharyya A.* Utilization of topiramate during pregnancy and risk of birth defects // *Headache*. 2012; 52 (7): 1070–1084.
20. *Castilla-Puentes R., Ford L., Manera L., Kwart R. F. Jr* et al. Topiramate monotherapy use in women with and without epilepsy: pregnancy and neonatal outcomes // *Epilepsy Res.* 2014; 108 (4): 717–724.
21. *Carrasco M., Rao S. C., Bearer C. F., Sundararajan S.* Neonatal gabapentin withdrawal syndrome // *Pediatr. Neurol.* 2015; 53 (5): 445–447.
22. *Veiby G., Bjørk M., Engelsen B. A., Gilhus N. E.* Epilepsy and recommendations for breastfeeding // *Seizure*. 2015; 28: 57–65.
23. *Frey B., Braegger C. P., Ghelfi D.* Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breastfeeding // *Ann. Pharmacother.* 2002; 36 (4): 644–647.
24. *Nordmo E., Aronsen L., Wasland K., Småbrekke L.* et al. Severe apnea in an infant exposed to lamotrigine in breast milk // *Ann. Pharmacother.* 2009; 43 (11): 1893–1897.
25. *Westergren T., Hjelmeland K., Kristoffersen B., Johannessen S. I.* et al. Probable topiramate-induced diarrhea in a 2-month-old breast-fed child — A case report // *Epilepsy Behav. Case Rep.* 2014; 2: 22–23.
26. *Davanzo R., Dal Bo S., Bua J., Copertino M.* et al. Antiepileptic drugs and breastfeeding // *Ital. J. Pediatr.* 2013; 39: 50.
27. *Dalili H., Nayeri F., Shariat M., Asgarzadeh L.* Lamotrigine effects on breastfed infants // *Acta Med. Iran.* 2015; 53 (7): 393–394.
28. *Bromley R. L., Mawer G., Love J., Kelly J.* et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report // *Epilepsia*. 2010; 51 (10): 2058–2065.
29. *McCorry D., Bromley R.* Does in utero exposure of antiepileptic drugs lead to failure to reach full cognitive potential? // *Seizure*. 2015; 28: 51–56.
30. *Kasradze S., Gogatishvili N., Lomidze G., Ediberidze T.* et al. Cognitive functions in children exposed to antiepileptic drugs in utero — Study in Georgia // *Epilepsy Behav.* 2017; 66: 105–112.
31. *Bromley R. L., Baker G. A.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes // *Seizure*. 2017; 44: 225–231.
32. *Gopinath N., Muneer A. K., Unnikrishnan S., Varma R. P.* et al. Children (10–12 years age) of women with epilepsy have lower intelligence, attention and memory: Observations from a prospective cohort case control study // *Epilepsy Res.* 2015; 117: 58–62.
33. *Videman M., Tokariev A., Stjerna S., Roivainen R.* et al. Effects of prenatal antiepileptic drug exposure on newborn brain activity // *Epilepsia*. 2016; 57 (2): 252–262.
34. *Videman M., Stjerna S., Roivainen R., Nybo T.* et al. Evidence for spared attention to faces in 7-month-old infants after prenatal exposure to antiepileptic drugs // *Epilepsy Behav.* 2016; 64 (Pt A): 62–68.
35. *Hunt S., Craig J., Russell A., Guthrie E.* et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register // *Neurology*. 2006; 67 (10): 1876–1879.
36. *Loring D. W.* First-degree relative risk: in utero levetiracetam and valproate exposure // *Epilepsy Curr.* 2014; 14 (4): 186–188.
37. *Shallcross R., Bromley R. L., Cheyne C. P., García-Fiñana M.* et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age // *Neurology*. 2014; 82 (3): 213–221.
38. *Tricco A. C., Cogo E., Angeliki V. A., Soobiah C.* et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs among infants and children exposed in utero or during breastfeeding: protocol for a systematic review and network meta-analysis // *Syst. Rev.* 2014; 3: 68.
39. *Gerard E. E., Meador K. J.* An update on maternal use of antiepileptic medications in pregnancy and neurodevelopment outcomes // *J. Pediatr. Genet.* 2015; 4 (2): 94–110.
40. *Nie Q., Su B., Wei J.* Neurological teratogenic effects of antiepileptic drugs during pregnancy // *Exp. Ther. Med.* 2016; 12 (4): 2400–2404.
41. *Thomas S. V., Jose M., Divakaran S., Sankara Sarma P.* Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India // *Epilepsia*. 2017; 58 (2): 274–281.

Проблема полипрагмазии при лечении ОРВИ в педиатрической практике

Т. А. Руженцова, доктор медицинских наук

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

Резюме. В статье представлены данные об этиологических и клинических особенностях ОРВИ у детей, обуславливающих полипрагмазию. Показаны неблагоприятные последствия нерационального назначения препаратов. Приведены сведения об эффективности применения инозина пранобекса для лечения ОРВИ как лекарственного средства с комбинированным механизмом действия.

Ключевые слова: инозин пранобекс, кашель, ОРВИ, ринофарингит, тонзиллофарингит.

Abstract. The article presents data on the etiological and clinical features of acute respiratory viral infection in children, which determine polypharmacy. The publication shows the adverse consequences of irrational drug prescription. The article presents the information on the effectiveness of the use of inosine pranobex for the treatment of ARVI as a drug with a combined mechanism of action.

Keywords: inosine pranobex, cough, acute respiratory viral infection, rhinopharyngitis, tonsillopharyngitis.

Среди всех причин обращений к педиатру в настоящее время лидирующую позицию занимают острые респираторные инфекции (ОРИ). Ребенок переносит, как правило, 4–6 эпизодов ОРИ в год. Иногда эта цифра достигает 8–12 [1]. Для лечения фармацевтический рынок предлагает на выбор сотни лекарственных средств, которые назначаются педиатрами. При каждом эпизоде ОРИ рекомендуется комплексное лечение, состоящее из 5–6, а в ряде случаев и более препаратов для этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии [1–3]. В большинстве случаев врачам приходится составлять схемы лечения непосредственно после первого осмотра пациента эмпирически, в отсутствие каких-либо лабораторных данных об этиологических особенностях инфекции и, соответственно, невозможности спрогнозировать характер течения, длительность заболевания, риск развития осложнений. Это приводит зачастую к назна-

чению ненужных лекарственных препаратов, развитию нежелательных реакций от их применения, непредсказуемости результата при многокомпонентном сочетании.

Анализ проводимой в Российской Федерации терапии показывает, что полипрагмазия в педиатрической практике стала повседневной общепринятой реальностью [2, 3]. Наиболее часто отмечается необоснованное назначение антибиотиков. Безусловно, эта группа препаратов имеет наибольшую доказательную базу эффективности при бактериальных инфекциях. Однако этиотропное действие ограничено спектром чувствительных к данному антимикробному веществу бактерий. Результаты многочисленных исследований показывают, что в большинстве случаев ОРИ у детей этиологическим фактором оказываются вирусы [1, 4]. При этом антибактериальные препараты не оказывают никакого подавляющего действия на возбудитель. В то же время остается высокий риск появления нежелательных реакций: в первую очередь антибиотик-ассоциированной диареи и аллергических реакций. Необоснованное назначение

антибиотиков приводит к росту числа резистентных к терапии штаммов.

На сегодняшний день известно около 200 циркулирующих вирусов, обуславливающих типичную симптоматику острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ): 41 серотип аденовируса; 113 серотипов риновируса; 2 респираторно-синцитиальных вируса; 2 метапневмовируса; 5 парагриппа; 3 реовируса; 30 энтеровирусов; 3 гриппа, коронавирусы, бокавирус и другие. С течением времени ученые открывают все новые и новые штаммы. Во многих случаях заболевание протекает в легкой форме и может завершиться в отсутствие какой-либо медикаментозной терапии. Однако в некоторых случаях развиваются среднетяжелые и тяжелые формы, сопровождающиеся теми или иными осложнениями. Среди них бронхиты, бронхиолиты, пневмонии, респираторный дистресс-синдром, менингиты, энцефалиты, миокардиты и ряд других.

Наибольшее число осложнений развивается при гриппе [5, 6]. Этому способствует как быстрое размножение возбудителя на слизистых оболочках верхних дыхательных путей, так и его особенности. Вирусы гриппа,

как правило, вызывают острое начало заболевания с выраженной интоксикацией, резким подъемом температуры тела, головной болью, ломотой в мышцах и суставах, вялостью. Затем присоединяются боли в горле, насморк. Осложнения могут развиваться уже с первых суток, но наибольшая их частота приходится на 4–5 день, что связано с присоединением бактериальной флоры [7]. Высокий риск неблагоприятного течения гриппа у детей диктует необходимость назначения противовирусной терапии этим больным. К данной группе препаратов относятся ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир). Но они имеют узкий спектр действия против гриппа, а в отношении других вирусов их эффективность в настоящее время сомнительна [8–10]. Вирусы гриппа в общей структуре ОРВИ у детей составляют в среднем 5–15%, во время эпидемии их доля возрастает до 30%, иногда, на небольшой период времени в некоторых популяциях, возможно до 90–95% [4, 9]. Наряду с ними продолжают циркулировать и другие возбудители.

Для лечения ОРВИ у детей на сегодняшний день имеется большое количество препаратов с широким спектром противовирусного действия. Применяются интерфероны, индукторы интерферонов, ингибиторы репликации вирусов, ингибиторы гемагглютинаина, препараты, обладающие релиз-активностью и средства с комбинированным механизмом действия [1, 4, 8–10]. Для ряда лекарственных средств в ходе исследований механизм действия уточняется. Это нередко затрудняет правильный выбор препарата или становится причиной одновременного назначения 2–3 препаратов противовирусного действия: например, ингибитора гемагглютинаина, интерферона и/или индуктора интерферонов, что вносит свой вклад в крайне нежелательную для педиатрической практики полипрагмазию.

Активность назначаемой терапии должна зависеть от степени риска тяжелого течения и развития осложнений, что связано с особенностями возбудителя и ответной реакцией организма ребенка. По клиническим симптомам возможно предположить наиболее вероятную этиологию ОРВИ, что может ограничить число рекомен-

дуемых препаратов. Так, в отличие от гриппа, при парагриппе симптомы поражения верхних дыхательных путей развиваются медленнее, интоксикация менее выражена, наиболее часто диагностируется ларингит. Аденовирусная инфекция характеризуется частым развитием конъюнктивита на фоне ринофарингита. Инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом, нередко сопровождается кашлем с симптоматикой бронхолита [7].

На практике обычно довольно сложно врачу при первом осмотре определить риск развития тяжелых форм и осложнений у ребенка, чтобы своевременно ограничить количество назначаемых препаратов в отсутствие результатов лабораторной этиологической диагностики. На основании клинической симптоматики далеко не всегда возможно правильно определить, какой возбудитель стал причиной заболевания.

В настоящее время известно, что нередко в патологическом процессе участвуют два и более возбудителей. В последние годы показана высокая распространенность вирусов семейства *Herpesviridae*: 6-го типа, Эпштейна–Барр, цитомегаловирусов, достигающая 90% среди населения [11]. При первичном инфицировании этими возбудителями в большинстве случаев развивается симптоматика, типичная для других ОРВИ: ринит, фарингит, тонзиллофарингит. После клинического выздоровления эти вирусы остаются в организме на неопределенно длительный период. При достаточном иммунитете они могут находиться в латентном состоянии в отсутствие какой-либо симптоматики, однако при ослаблении иммунной защиты организма, например, при присоединении других интеркуррентных инфекций, происходит активация вирусов и развитие той или иной формы заболевания.

Показано, что у многих детей на фоне ОРВИ, по результатам лабораторной диагностики, выявляется сочетание активных форм персистирующих вирусов из группы герпеса с другими сезонными возбудителями гриппа, парагриппа, аденовирусной инфекции и других. При этом не всегда удается выделить характерные особенности клинического течения и вове-

мя получить результаты комплексного лабораторного обследования для уточнения этиологии процесса и его активности. Многочисленные исследования показали, что персистенция вирусов группы герпеса в организме ребенка ассоциируется с частыми ОРИ и развитием осложнений на фоне закономерно формирующегося иммунодефицита.

У многих детей при выявлении различных возбудителей клиническая картина ОРВИ оказывается сходной: заложенность и выделения из носа той или иной степени интенсивности, першение и/или боли в горле на фоне повышения температуры тела, вялости, сонливости. Визуально отмечается гиперемия слизистых оболочек полости носа, задней стенки глотки. Нередко присоединяется кашель, который может быть симптомом не только поражения гортани, трахеи, бронхов, легких, но и закономерно появляться в ответ на инфекционно-воспалительные изменения носоглотки, стекание слизи из полости носа и околоносовых пазух.

Эти проявления в большинстве случаев становятся причиной назначения комплекса препаратов патогенетической и симптоматической терапии: местного антиконгестанта (сосудосуживающего препарата), антисептиков для орошения полости носа и зева, препарата для лечения кашля с муколитическим и отхаркивающим действием. Во многих случаях при сухом кашле, закономерно развивающемся в начале эпизода ОРВИ на фоне ринофарингита или тонзиллофарингита, назначаются препараты противокашлевого центрального действия. Такой подход облегчает симптоматику, но при этом стекание слизи вместе с возбудителем продолжается, инфекция распространяется на нижележащие отделы дыхательных путей, что способствует формированию осложнений: бронхолита, бронхита, пневмонии. Нередко в качестве дополнительной терапии назначаются антигистаминные препараты, хотя в настоящее время доказано отсутствие лечебного эффекта от них на симптомы ОРВИ, а в ряде случаев отрицательное воздействие на состояние слизистых оболочек дыхательных путей [1, 7].

Повышение температуры тела, головная боль, мышечные и суставные боли диктуют необходимость

назначения антипиретиков. Лимфаденопатия, нередко выявляющаяся при аденовирусной, герпетической и других вирусных инфекциях, становится поводом для включения в схему гомеопатических составов с целенаправленным действием на лимфатические узлы, хотя эффективность такого подхода не имеет достаточной доказательной базы.

В случае назначения антибиотиков современные руководства рекомендуют обязательное добавление в схему лечения пробиотика с целью коррекции возможных дисбиотических нарушений. Врачи иногда по-прежнему назначают профилактически и противогрибковые препараты, несмотря на то, что в последние годы такая тактика считается необоснованной.

Разнообразная клиническая симптоматика в сочетании с ограниченными возможностями этиотропной терапии, безрецептурная продажа большинства симптоматических средств стали причинами полипрагмазии в лечении ОРВИ в нашей стране. Необоснованное лечение часто становится причиной замедления естественных процессов выздоровления [12].

Общее количество назначаемых ребенку одномоментно препаратов может достигать 10 и даже более. При этом педиатру крайне сложно правильно оценить результат их взаимодействия и определить риск развития нежелательных реакций, который закономерно растет при суммировании комплекса фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. Очевидно, что при выборе схемы лечения в педиатрической практике предпочтение нужно отдавать наиболее эффективным препаратам наряду с наименьшим числом побочных действий. Для снижения риска от избыточной лекарственной нагрузки желательна комплексное действие одного вещества на различные факторы инфекционно-воспалительного процесса.

Общепризнано, что максимальной эффективностью в предотвращении неблагоприятного течения и сокращении сроков инфекционной патологии обладают препараты этиотропного действия. Учитывая тот факт, что наиболее часто этиологическим фактором ОРИ у детей становятся вирусы, во многих случаях в том или другом сочетании с вирусами группы

герпеса, при назначении схемы лечения ребенку с ОРВИ предпочтение следует отдать препарату широкого спектра противовирусной активности с активным действием против возбудителей герпеса 6-го типа, Эпштейна–Барр, цитомегаловируса. Изменения состояния иммунной системы в этих ситуациях обуславливают необходимость иммуномодулирующей коррекции. Этим требованиям отвечает лекарственный препарат инозин пранобекс, обладающий неспецифическим противовирусным и иммуностимулирующим действием. Противовирусное действие связано с ингибированием синтеза вирусной РНК. В условиях иммунодепрессии он восстанавливает функцию лимфоцитов: цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, Т-супрессоров и Т-хелперов, повышает blastogenesis в популяции моноцитарных клеток, повышает продукцию иммуноглобулина, гамма-интерферона, интерлейкинов. Снижая образование провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, купирует воспалительную симптоматику у пациента [15]. В исследованиях была показана его активность против вирусов герпеса, цитомегаловируса, кори, гриппа, энтеровирусов и ряда других [13, 14]. Препарат назначается детям с 3-летнего возраста в дозе 50 мг/кг в сутки, разделенной на 3–4 приема. Длительность курса составляет 5–7 дней, а при необходимости может быть пролонгирована до 2–4 недель. По показаниям возможны повторные курсы. По данным проведенных клинических исследований, инозин пранобекс большинством пациентов хорошо переносился [13, 14].

Таким образом, правильный выбор эффективного препарата для этиотропной терапии ОРВИ у детей позволяет избежать полипрагмазии, сократить сроки заболевания и улучшить прогноз. Инозин пранобекс является оптимальным препаратом комплексного действия для терапии ОРВИ у детей старше 3 лет. ■

Литература

1. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 768 с.
2. Землякова Э.И., Шакирова Э.М., Сафина Л.З. Экспертный анализ лечения острых респираторных инфекций участковыми педиатрами // Практическая медицина. 2012;

7: 121–125.

3. Краснова Е.И., Лоскутова С.А., Панасенко Л.М. Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии? // Лечащий Врач. 2014. № 10. С. 56–60.
4. Усенко Д.В., Горелова Е.А., Каннер Е.В. Рациональный подход к терапии ОРВИ и гриппа в клинической практике врача-педиатра // Русский медицинский журнал. 2015. № 3. С. 174–177.
5. Кузьмина Т.Ю., Тихонова Е.П. Анализ летальных исходов при гриппе H1N1 Swin // Практическая медицина. 2011. № 3–1 (50). С. 86.
6. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ // Русский медицинский журнал. 2015. № 4. С. 211–215.
7. Учуйкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 688 с.
8. Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит). М., 2015. 12 с.
9. Руженцова Т.А. Выбор оптимального препарата для лечения больных гриппом // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2016; 2 (21): 18–21.
10. Руженцова Т.А. Выбор этиотропной терапии при гриппе // Вестник семейной медицины. 2016; 2: 14–17.
11. Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: Учебное пособие для студентов, врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов. М.: Центр стратегической конъюнктуры, 2014. 256 с.
12. Таточенко В.К. К вопросу о симптоматическом лечении острых респираторных инфекций // Педиатрическая фармакология. 2008; 5 (4): 128–130.
13. Осидак Л.В., Образцова Е.В. Результаты изучения включения препарата инозин пранобекса в терапию острых респираторных вирусных инфекций у детей // Лечащий Врач. 2012; 11: 1–4.
14. GoLebiowska-Wawrzyniak M., Markiewicz K., Kozar A. et al. ImmunoLogicaL and cLinicaL study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // PoL Merkurius Lek. 2005; 19: 379–382.
15. Инструкция по медицинскому применению препарата Изопринозин (инозин пранобекс), таблетки 500 мг от 05.05.2012 П N015167/01-050512

Острый средний отит как причина тугоухости у детей

О. В. Зайцева, кандидат медицинских наук

ФГБУ НКЦ оториноларингологии ФМБА России, Москва

Резюме. Острый средний отит — это остро развивающееся воспаление полостей среднего уха, проявляющееся болью в ухе, снижением слуха, повышением температуры тела. Заболевание может вызываться вирусами, бактериальной и грибковой флорой, их ассоциациями. Лечение острого среднего отита должно быть комплексным и включать адекватные терапевтические мероприятия.

Ключевые слова: тугоухость, заложенность уха, острый средний отит.

Abstract. Acute otitis media is an acute inflammation of middle ear cavities manifesting in earache, reduction of hearing, rise in body temperature. The disease may be caused by viruses, bacterial or fungous flora, or their associations. Treatment of acute otitis media should be complex and include relevant therapeutic measures.

Keywords: hearing loss, stuffiness in the ear, acute otitis media.

Острый средний отит (ОСО) — это остро развивающееся воспаление полостей среднего уха (барабанной полости, клеток сосцевидного отростка, антрума, адитуса и слуховой трубы), проявляющееся болью в ухе, снижением слуха, повышением температуры тела, появлением отделяемого из уха. Заболевание, как правило, длится в пределах 3 недель. По данным зарубежных авторов, к 3-летнему возрасту 71% детей переносят хотя бы один эпизод ОСО, а за 7 лет жизни — уже 95% [1, 2], при этом наиболее часто диагноз ОСО устанавливают детям в возрасте 5–6 лет [3].

К факторам риска развития ОСО традиционно относят курение родителей, рождение в осенне-зимний период, наличие респираторной вирусной инфекции или конъюнктивита, посещение детских дошкольных учреждений, дефицит грудного вскармливания, использование пустышек у начавших ходить и старших детей, черепно-лицевые аномалии, гастроэзофагеальный рефлюкс [4].

Предполагается, что низкий вес при рождении, недоношенность,отягощенный семейный аллергоанамнез также могут быть факторами риска развития ОСО [5, 6].

Большинство оториноларингологов выделяют три фазы ОСО: катаральную, гнойную и репаративную. Однако в настоящее время наиболее целесообразным считается выделение пяти стадий острого воспаления среднего уха в соответ-

ствии с классификацией В.Т.Пальчуна, А.И.Крюкова, Н.А.Кунельской [7].

I. Стадия острого евстахеита — характеризуется прежде всего нарушением функции слуховой трубы, что и вызывает дальнейшее развитие патологического процесса. Нарушение проходимости слуховой трубы может быть связано с ее механической обструкцией либо неэффективностью механизма ее активного открытия. Механическая обструкция слуховой трубы чаще всего обусловлена гипертрофией лимфоидной ткани глоточной или тубарных миндалин, что имеет первоочередное значение в развитии острых отитов детского возраста. Развитию быстрого сужения просвета слуховой трубы может способствовать отек слизистой оболочки носоглотки при острых респираторно-вирусных заболеваниях. Нарушение проходимости слуховой трубы ведет к созданию отрицательного давления в барабанной полости и транссудации жидкости, которая изначально является стерильной, но, в связи с нарушением мукоцилиарного очищения среднего уха и присоединения условно-патогенной факультативно-анаэробной микрофлоры из носоглотки, принимает воспалительный характер. Тубарная дисфункция приводит к снижению давления в полостях среднего уха. При этом пациент отмечает шум в ухе, ощущение заложенности, аутофонию. Отоскопически наблюдается втяжение барабанной перепонки, укорочение светового конуса [8]. Слух при остром тубоотите снижен незначительно, по типу нарушения звукопроводения преимущественно на низких частотах. Иногда больные отмечают улучшение

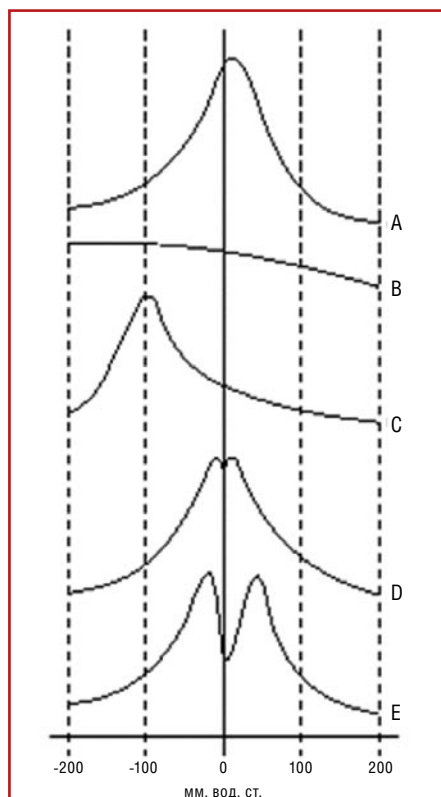
слуха после зевания или проглатывания слюны, сопровождающихся открыванием просвета слуховой трубы [9].

Выделяют 5 степеней проходимости слуховых труб, определяемых с помощью ряда тестов:

1. Проба с простым глотанием. Если проходимость слуховых труб у пациента нормальная, то при глотании он ощущает «треск» в ушах.
2. Проба Тойнби (глотание при прижатых крыльях носа). Пациент зажимает нос и делает глотательные движения. При хорошей проходимости слуховых труб также ощущается «треск» в ушах.
3. Проба Вальсальвы (натуживание при прижатых к перегородке крыльях носа).
4. Продувание по Политцеру (с помощью специального баллона).
5. Катетеризация слуховых труб.

II. Стадия острого катарального воспаления. Больной начинает жаловаться на боль в ухе за счет сдавления болевых рецепторов экссудатом. Ухудшается общее состояние пациента, появляется субфебрилитет. При отоскопии: барабанная перепонка гиперемирована и утолщена, опознавательные знаки определяются с трудом или не определяются. Аудиологически выявляется кондуктивная тугоухость.

III. Стадия острого гнойного воспаления. Эта стадия обусловлена инфицированием среднего уха через слуховую трубу. В экссудате полостей среднего уха происходит накопление нейтрофилов, отмечается нагноение серозного экссудата. Боль в ухе резко усиливается. Нарастают симптомы интоксикации: ухудшается общее состояние, температура достигает фебрильных цифр. Отмечаются изменения в клиниче-



1 — тип А (нормальная кривая); 2 — тип В — заполнения среднего уха экссудатом; 3 — тип С — регистрируется при нарушении вентиляции среднего уха и возникновении в нем отрицательного давления; 4 — тип D — регистрируется при атрофии и умеренно выраженном рубцовом изменении барабанной перепонки; 5 — тип E — регистрируется в случае разрыва цепи слуховых косточек.

Рис. 1. Типы тимпанометрических кривых по классификации J. Jerger (1970)

ском анализе крови. Аудиометрия и камертональное исследование, как и в предыдущей стадии, свидетельствуют о кондуктивной тугоухости. Отоскопически определяется выраженная гиперемия барабанной перепонки, опознавательные знаки не видны, имеется выбухание барабанной перепонки различной степени выраженности. За счет давления гнойного секрета, его протеолитической активности в бара-

банной перепонке может появиться перфорация, через которую происходит эвакуация гноя в слуховой проход.

IV. Постперфоративная стадия. Боль в ухе стихает, иногда резко, общее состояние больного постепенно нормализуется. Отоскопически определяется перфорация барабанной перепонки, из которой поступает гнойное отделяемое. В случае благоприятного течения процесс переходит в последнюю фазу. Аудиологически и камертонально определяется кондуктивная тугоухость.

V. Репаративная стадия. Во время этой стадии воспаление в среднем ухе купируется, перфорация закрывается рубцом [8].

В детском возрасте острый средний отит имеет ряд особенностей и возникает чаще, чем у взрослых, прежде всего из-за анатомо-физиологических особенностей: более широкая, короткая и горизонтально расположенная слуховая труба, наличие аденоидных вегетаций, более быстрое нарушение функции мерцательного эпителия при воспалении. Несформированный иммунитет может приводить к реактивному и часто осложненному течению детских инфекционных заболеваний. В младенческом возрасте увеличивается риск развития внутричерепных осложнений из-за незаращения каменисто-чешуйчатой щели височной кости, через которую инфекция может проникать в полость черепа, поражая мозговые структуры. Следует отметить, что диагностика отита у детей раннего возраста затруднена из-за ограниченного вербального контакта и затруднений при отоскопии [10].

Микробиологическая диагностика средних отитов основана на бактериологическом исследовании содержимого среднего уха, полученного при парцентезе или тимпанопункции. Исследования, проведенные в США, Европе и Японии, показали, что самым распространенным возбудителем острого среднего отита является *Str. pneumoniae*, на втором месте — нетипируемые штаммы *H. influenzae*, на третьем месте — *M. catarrhalis*. Менее чем 10% ОСО вызываются другими микроорганиз-

мами, например, стрептококками группы А и *S. aureus*. Этиология ОСО не может быть установлена по клинической картине, однако следует отметить, что пневмококковый ОСО обычно протекает тяжелее, чаще приводит к развитию осложнений и не склонен к саморазрешению. Из 90 серотипов *Str. pneumoniae* только несколько вызывают ОСО. Наиболее распространены из них: 19-й, 23-й, 6-й, 14-й, 3-й и 18-й серотипы. Использование вакцины, содержащей капсульные полисахариды 7–8 наиболее часто встречаемых серотипов *Str. pneumoniae*, способно предотвратить более чем 80% ОСО пневмококковой этиологии. Большинство штаммов *H. influenzae*, вызывающих ОСО, являются нетипируемыми. По современным данным, около 20–50% *H. influenzae*, выделяемых при ОСО, продуцируют бета-лактамазы [11].

Результаты многочисленных многолетних исследований сходны с результатами зарубежных авторов и показывают, что наиболее вероятными возбудителями острого среднего отита в России являются *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Str. pneumoniae* и *H. influenzae*, несколько реже *Str. pyogenes*, *M. catarrhalis*, *Str. viridans*, анаэробы [11].

Лечение острого среднего отита должно быть комплексным и включать адекватные терапевтические мероприятия, которые можно разделить на местные и общие. Обязательным является лечение сопутствующего ринита или риносинусита.

В первые сутки заболевания назначаются многокомпонентные ушные капли, в том числе и для купирования болевого синдрома, который обусловлен отеком барабанной перепонки и ее напряжением. В начальной стадии острого среднего отита для снятия болевого синдрома и уменьшения воспалительной реакции возможно назначение анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. Для торможения активности медиатора воспаления гистамина назначаются антигистаминные препараты, что способствует также уменьшению явлений ринита, уменьшению отека слизистой оболочки слуховой трубы.

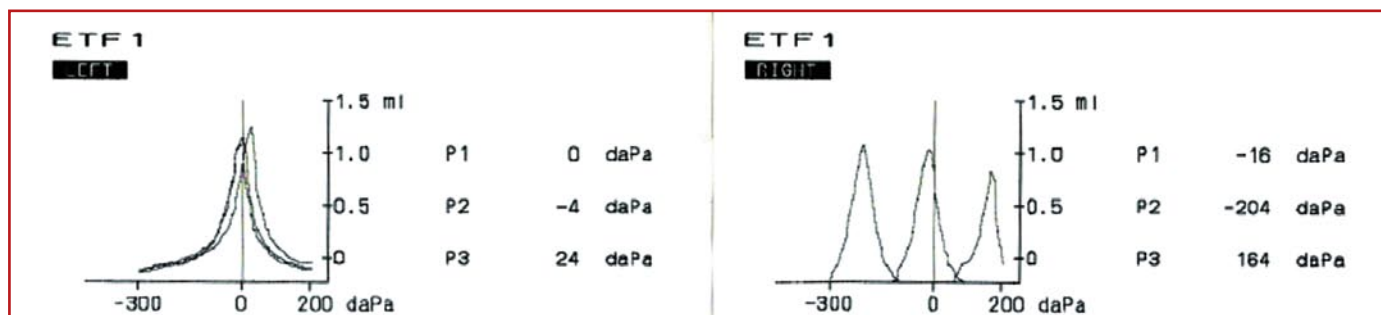


Рис. 2. А — дисфункция слуховых труб; Б — тубарная функция сохранена

В случае отсутствия эффекта от комплексного лечения в течение суток, а тем более при усугублении клинической симптоматики, следует рассмотреть вопрос о целесообразности тимпанопункции или парацентеза.

При наличии перфорации барабанной перепонки проводят туалет слухового прохода с применением дезинфицирующих растворов с последующим введением ушных капель, содержащих антибактериальные препараты. Преимущество такого способа введения — местное воздействие в очаге воспаления и отсутствие системного действия. Однако следует помнить о недопустимости использования ушных капель, содержащих ототоксические антибактериальные препараты, при наличии перфораций барабанной перепонки.

В ряде случаев прибегают к применению антибактериальных препаратов системного действия с учетом эпидемиологической ситуации, особенностей клинической картины, возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, сведений о ранее проводимой антибактериальной терапии и переносимости лекарственных препаратов.

Споры о необходимости антибактериальной терапии при ОСО у детей

не утихают. До недавнего времени абсолютными показаниями к применению антимикробных препаратов при ОСО считались: возраст до 2 лет; тяжелые формы ОСО, сопровождающиеся выраженным болевым синдромом, температурой тела выше 38 °С и сохранением симптомов более 24 ч [12].

В настоящее время рекомендовано детям до 6 мес назначение антибиотиков во всех случаях, независимо от точности диагноза и тяжести течения ОСО. При этом считается, что диагноз ОСО может быть точно установлен при наличии всех четырех критериев:

- острое, часто внезапное появление симптомов ОСО;
- наличие жидкости в полости среднего уха (выбухание барабанной перепонки, ограничение или отсутствие ее подвижности, оторрея);
- симптомы воспаления среднего уха (гиперемия барабанной перепонки или выраженная оталгия, приводящая к нарушению повседневной активности или сна);
- снижение слуха (только у детей старшего возраста) [13].

Детям от 6 мес до 2 лет антибактериальная терапия проводится в случае

точно установленного диагноза. В случае сомнительного диагноза применяется выжидательная тактика — симптоматическая терапия и динамическое наблюдение в течение 48–72 часов [13].

С учетом типичных возбудителей и российских данных об антибиотикорезистентности препаратом первого выбора при ОСО является амоксициллин. При отсутствии достаточного клинического эффекта по прошествии трех дней следует сменить амоксициллин на амоксициллин/клавулановую кислоту [8]. Одним из современных отечественных препаратов амоксициллина для использования в педиатрической практике является Амосин® в форме порошка — для приготовления суспензии для приема внутрь. Детям в возрасте от 5 до 10 лет назначают по 0,25 г или по 1 пакетик «саше» 250 мг 3 раза в день. Детям в возрасте от 2 до 5 лет — по 0,125 г (по 1 пакетик «саше» 125 мг) 3 раза в день. Детям в возрасте до 2 лет из расчета 0,02 г на кг массы тела, рассчитанную суточную дозу делят на 3 приема. Форма порошка для приготовления суспензии для приема внутрь позволяет растворять необходимое количество препарата непосредственно перед его



АМОСИН® - единственный отечественный амоксициллин - порошок для приготовления суспензии, для приема внутрь, выпускающийся в форме однодозовых пакетиков типа “саше” для применения в педиатрической практике.



- дозированную суспензию растворяют непосредственно перед применением, поэтому она не требует хранения в холодильнике

Амосин® в форме “саше” может назначаться детям с любого возраста

15 лет на отечественном рынке!

Эксклюзивный поставщик препарата Амосин® на территории РФ - ООО “ПОЛЛО” (г. Курган) (3522) 46-34-31, 46-12-08 www.pollo.ru

Производство - ОАО “Синтез” (г. Курган)

Рег. уд. №ЛС - 001736

Реклама

приемом, избегая хранения в холодильнике.

При остром воспалении среднего уха особое внимание необходимо уделять восстановлению функции слуховой трубы. Для уменьшения отека в области носоглоточного устья слуховой трубы и восстановления ее вентиляционной и дренирующей функций используются местные (назальные) деконгестанты, которые необходимо закапывать в нос при запрокинутой назад голове.

Нормализации функции слуховой трубы способствует продувание по Политцеру (возможное лишь после купирования воспаления в носу и носоглотке) или с помощью ушного катетера [14]. При этом возможно введение через просвет катетера лекарственной смеси, содержащей раствор антибиотика и по несколько капель глюкокортикоида и симпатомиметика [14].

Следует помнить, что при ОСО возникает риск развития сенсоневральной тугоухости [15].

Для выявления тугоухости, дифдиагностики и определения адекватной лечебной тактики в план обследования детей с ОСО необходимо включать проведение камертонального исследования,

аудиометрии (тональной пороговой — у детей старше 5 лет, речевой и игровой у детей старше 1,5 лет) [16], тимпанометрии (рис. 1) и теста ETF (рис. 2). ■

Литература

1. Бойкова Н. Э., Элькун Г. Б. Использование препарата «Панклав 625 мг» (амоксциллин/клавуланат) в терапии острых и хронических воспалительных заболеваний ЛОР-органов // РМЖ. 2007, № 7, с. 625–632.
2. Егорова О. А. Применение амоксициллина/клавуланата в терапии ЛОР-инфекций // Фарматека. 2008. № 11 (165), с. 53–58.
3. Тарасова Г. Д. Эпидемиология острого среднего отита в детской практике / Междунар. конф. «Антибактер. терапия в педиатрии», 25–26 мая, 1999 г. С. 26–29.
4. University of Michigan Health System. Otitis Media Guideline. April, 2013, 12 p.
5. Teele D. N., Klein J. O., Rosner B. et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in Greater Boston // J Infect Dis. 1989; 160: 8394.
6. Uhari M., Mantysaari K., Niemela M. Metaanalytic review of the risk factors for acute otitis media // Clin Infect Dis. 1996; 22: 107983.
7. Пальчун В. Т., Крюков А. И., Кунельская Н. Л. и др. Острое воспаление среднего уха // Вестник оториноларингологии. 1997. № 6, с. 7–11.
8. Рязанцев С. В., Карнеева О. В., Гаращенко Т. И., Гуров А. В., Косяков С. Я., Поляков Д. П., Никифорова Г. Н. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. Клинические рекомендации. М., 2014. 24 с.
9. Лучихин Л. А. Острый средний отит // Лечащий Врач. 2003, № 8. С. 35–41.
10. Пальчун В. Т., Крюков А. И. с соавт. Острый средний отит // Вестник оторинолар. 1997. № 6. С. 7–10.
11. Малявина У. С., Гончарова М. Г., Овчинников А. Ю. Антимикробная терапия острых гнойных средних отитов в педиатрической практике: целесообразность применения цефалоспоринов // Consilium Medicum. 2007. Т. 09. № 1.
12. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ. 2007. 464 с.
13. Козлов Р. С. Антибиотики при остром среднем отите у детей: кому, когда, как? // Детская оториноларингология. 2011. № 1. С. 20–24.
14. Лукишин Л. А. Лечение воспалительных заболеваний среднего уха // Лечащий Врач. 2004. № 8. С. 6–10.
15. Загорянская М. Е., Румянцев М. Е., Каменецкая С. Б. Тезисы конференции «Современные методы диагностики и реабилитации больных с патологией внутреннего уха». М. 1997; 23–24.
16. Лях Г. С., Марусева А. М. Аудиологические основы реабилитации детей с нейросенсорной тугоухостью. Л.: Медицина, 1979. 234 с.



Врачи РФ

Общероссийская социальная сеть

WWW.VRACHIRF.RU

Лучшие справочники РЛС

бесплатно в вашем компьютере

Для скачивания книг зайдите на сайт vrachirf.ru и перейдите на страницу РЛС по адресу <http://vrachirf.ru/news-31>. Книги доступны для скачивания всем зарегистрированным пользователям сообщества «Врачи РФ». Если у вас высшее медицинское образование, но вы еще не состоите в нашем сообществе, рекомендуем, присоединиться прямо сейчас – регистрация не займет у вас много времени.



Реклама 16+

наша аудитория уже более **400 000 врачей**,
присоединяйтесь!

Диагностика и лечение низкорослости в практике педиатра и эндокринолога. Новые клинические рекомендации

И. Л. Никитина¹, доктор медицинских наук, профессор

Ю. Л. Скородок, кандидат медицинских наук

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

Резюме. Статья посвящена обзору и обсуждению обновленных клинических рекомендаций, опубликованных в 2016 г. от имени Фармацевтического и Терапевтического Комитета и Этического Комитета Общества детских эндокринологов США. Рекомендации могут помочь в терапии детей с различными формами низкорослости.

Ключевые слова: дети, низкорослость, ростстимулирующая терапия, дефицит гормона роста.

Abstract. The article is dedicated to review and discussion of updated clinical guidelines published in 2016 on behalf of Pharmaceutical and Therapeutic Committee and Ethic Committee of the US Association of Child's endocrinologists. These guidelines may help in treatment of children with different types of stunting.

Keywords: children, stunting, growth-stimulating therapy, deficiency of growth hormone.

Часть 1

Снижение темпов роста и отставание в росте от сверстников является достаточно частым поводом для обращения к педиатру и детскому эндокринологу. Известно, что оценка роста и веса является чрезвычайно важной частью педиатрического обследования, интегрально характеризующей уровень здоровья и самочувствия ребенка. Причины низкорослости разнообразны, требуют корректного подхода как собственно диагностики задержки роста, так и последовательного диагностического поиска с целью установления ее генеза. Согласно определению, низкорослость следует диагностировать при SDS (standard deviation score) роста < -2 (или ниже 2,5 перцентиля) по отношению к средней по популяции для данного хронологического возраста и пола, при этом могут быть некоторые различия для диаграмм роста различных национальных и этнических групп [1, 2]. Низкорослость может сопровождать широкий круг заболеваний, среди которых дефицит гормона роста (ГР) составляет примерно 10–12% [3]. К ним относятся генети-

Таблица
Этиологическая классификация низкорослости Европейского общества детских эндокринологов (ESPE, 2007)

1. Первичная низкорослость	- Клинически диагностированные синдромы, включая синдром Дауна, Тернера, Нунан, Прадера–Вилли, Сильвера–Рассела - ЗВУР с сохранением низкорослости - Врожденные костные дисплазии (ахондроплазия, гипохондроплазия и др.)
2. Вторичная низкорослость	- Эндокринные причины: врожденный и приобретенный дефицит ГР, множественный дефицит гормонов аденогипофиза, синдром Кушинга, гипотиреоз, последствия преждевременного полового развития, другие нарушения оси ГР — ИФР-1 оси — ИФР-1-дефицит, ИФР-1-резистентность, ALS-дефицит - Метаболические болезни - Декомпенсированный сахарный диабет - Хронические соматические болезни, в том числе хроническая почечная недостаточность - Болезни органов и систем, сопровождающиеся гипоксией, функциональной недостаточностью (цистозифиброз, целиакия, пороки сердца и легких, ювенильный артрит, хроническая анемия и др.) - Психосоциальные расстройства (эмоциональная депривация, нервная анорексия и др.) - Системная или локальная терапия глюкокортикостероидами - Терапия злокачественных новообразований (химиотерапия, лучевая терапия)
3. Идиопатическая низкорослость	Причина низкорослости не установлена

ческие синдромы (синдром Тернера, Прадера–Вилли, Сильвера–Рассела, Нунан и др.), костные дисплазии, врожденные и приобретенные метаболические заболевания, задержка внутриутробного развития (ЗВУР), хронические соматические заболева-

ния, варианты семейной и несемейной идиопатической низкорослости, эндокринные расстройства (рис. 1). Согласно этиологической классификации Европейского общества детских эндокринологов (European Society for Paediatric Endocrinology, ESPE), выде-

¹ Контактная информация:
nikitina0901@gmail.com



Рис. 1. Заболевания, сопровождающиеся низкорослостью

лены три основные группы низкорослости: 1) первичная низкорослость; 2) вторичная низкорослость; 3) идиопатическая низкорослость (ИН), когда этиологию установить не удается [4] (табл.). Очевидно, что при большинстве вышеперечисленных заболеваний низкорослость является не только синдромом, отражающим метаболические, генетические, гормональные и прочие расстройства, но и самостоятельной патологией, значимо влияющей на психологическую, социальную, эмоциональную адаптацию человека в окружающем его обществе, а значит, определяющей в значительной степени качество его жизни. Можно предполагать, что низкорослость, или карликовость, часто сопровождается формированием патологических личностных установок (инфантильности, замкнутости, неуверенности, неудовлетворенности), что в итоге может привести к тяжелым психоэмоциональным стрессам и личностной депривации. Именно это определило многолетний поиск терапевтических возможностей, направленных на коррекцию низкорослости, а открытие и внедрение в клиническую практику препаратов ГР открыли широкие перспективы реального восстановления генетически детерминированного прогноза роста и, следовательно, возвращения физического и психического комфорта низкорослым пациентам.

История открытия ГР относится к началу прошлого века, когда в 1920-х гг. была расшифрована биохимическая структура, в 1944 г. учеными Лайем и Эвансом выделен кри-

сталлический препарат ГР из гипофизов животных, а в 1956 г. получен человеческий соматотропин, который в 1958 г. впервые был использован в клинической практике эндокринологом М. Рабеном в клинике Бостона для лечения низкорослости у подростка. Однако в течение последующих двух десятилетий применение ГР было ограничено в связи с недостаточным количеством препарата (для получения ГР требовалось большое количество трупных гипофизов), а в 1980-х человеческий соматотропин был и вовсе снят с производства и запрещен к использованию, что связано с увеличением количества случаев тяжелого нейродегенеративного заболевания — синдрома Крейцфельда—Якоба у лиц, получавших данный препарат [5]. Создание в 1985 г. при помощи генно-инженерных технологий рекомбинантного ГР (рГР) положило начало новой эре, казалось, практически неограниченных возможностей в терапии низкорослости. Препарат стал использоваться не только для лечения подтвержденного дефицита ГР, но и при других формах низкорослости. Препараты рГР были одобрены Европейским медицинским агентством (European Medicines Agency, EMA) для лечения низкорослости при дефиците ГР, синдроме Тернера, Прадера—Вилли, ЗВУР, SHOX-дефиците, хронической почечной недостаточности; в США, дополнительно к вышеперечисленным, Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) одобрено также

применение рГР при ИН и синдроме Нунан [6]. В России с начала 1990-х рГР также успешно используется в терапии различных форм низкорослости, и ведущими отечественными учеными были отмечены позитивные результаты не только в отношении ростостимулирующих эффектов препарата, но и коррекции психосоциальных расстройств, часто сопутствующих дефициту ГР [7].

Три десятилетия применения рГР в клинической практике лечения низкорослости дают возможность обсуждения ряда важных вопросов. С одной стороны, терапия данным препаратом открыла невероятные, ранее представлявшиеся фантастическими, возможности с точки зрения восстановления роста и качества жизни лицам с тяжелыми формами низкорослости. Однако, с другой стороны, в научной литературе последних лет увеличиваются фактические данные, свидетельствующие о высокой вариабельности ростового ответа на терапию практически при всех вариантах патологии, о недостаточной удовлетворенности результатами лечения, сохраняется беспокойство в отношении безопасности длительной терапии и возможных последствий для здоровья на отдаленных этапах после прекращения применения рГР. Стоимость терапии остается высокой, с отсутствием реальных стратегий, направленных на ее снижение [5–8]. Научные исследования, проведенные в течение последних десятилетий, среди которых особое место принадлежит National Cooperative Growth Study (NCGS, $n = 7000$) [9] и Kabi International Growth Study (KIGS, $n = 8500$) [10], предоставили большие базы данных как в отношении анализа факторов, влияющих на эффективность терапии рГР, так и для обоснования стратегий, направленных на ее повышение. Одним из важнейших вопросов остается предикция неудовлетворительного ростового ответа на терапию рГР, определенного P. Bang и соавт., M. Ranke и соавт. как совокупность низких параметров роста на первом году лечения: возрастание SDS роста $< 0,3$ – $0,5$; темпы роста < 3 см/год у детей старше 5 лет; увеличение SDS скорости роста $< +1$ SD (относительно популяции здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу). Анализ факторов, влияющих на результат терапии ГР, показал важное значение характера ростового ответа на первом году терапии, возраста старта терапии, нозологического варианта

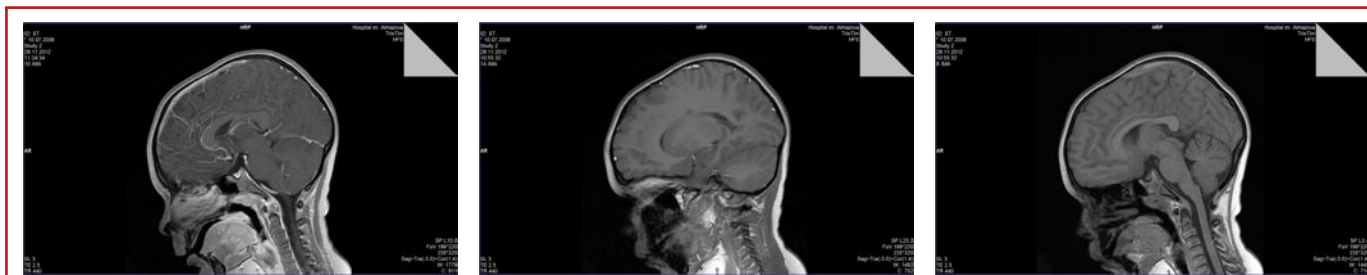


Рис. 2. Классическая «триада» аномалий гипоталамо-гипофизарной области (гипоплазия гипофиза, аплазия воронки, эктопия нейрогипофиза) у пациента 9 лет с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза

низкорослости, дозы и режима терапии ГР, а также приверженности пациента к продолжительному лечению [5, 6, 10]. Так, для терапии подтвержденного дефицита ГР рекомендуемая доза составила 0,025–0,033 мг/кг/сут в Европе и 0,023–0,043 мг/кг/сут в США; синдрома Тернера — 0,045–0,05 мг/кг/сут и 0,047–0,067 мг/кг/сут соответственно, для ЗВУР — 0,035 мг/кг/сут (Европа) и 0,067–0,069 мг/кг/сут (США). В последние годы в США было одобрено повышение дозы рГР в пубертате до 0,1 мг/кг/сут [5]. Более ранний возраст старта терапии, регулярность инъекций ГР в течение периода линейного роста, применение математических предиктивных моделей, позволяющих индивидуализировать лечение в зависимости от ростового ответа, несомненно, способны значительно повлиять на позитивность конечного результата, направленного на достижение максимально приближенного к генетически детерминированному конечного роста [8]. Однако остаются не вполне ясными вопросы, связанные с безопасностью длительного применения рГР, особенно в высоких дозах и при низкорослости, не связанной с недостаточной секрецией ГР. Также продолжают исследования, направленные на оптимизацию диагностики низкорослости, мониторинга терапии, в том числе с позиции ее безопасности. Наблюдения отдаленных результатов терапии рГР, анализ заболеваний и патологических состояний, возникших у повзрослевших пациентов, получивших лечение данным препаратом, представляют высокий научный интерес и имеют большое клиническое значение. Результаты такого анализа нашли отражение в обновлении клинических рекомендаций, опубликованных A. Grimberg и соавт. (2016) от имени Фармацевтического и Терапевтического комитета и Этического комитета Общества детских эндокринологов США (Guideline for growth

hormone and insulin-like growth factor-1 treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature and primary insulin-like growth factor-1 deficiency). Рекомендации посвящены анализу современных данных об эффективности и безопасности применения рГР и рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста-1 (рИФР-1) в лечении дефицита ГР, ИН и первичного дефицита ИФР-1 (ПДИФР-1). Данные рекомендации являются следующими за изданными в 2003 г. и в качестве основных причин для публикации обновленной версии определяют необходимость обсуждения совершенствования диагностики вышеуказанных вариантов показаний к назначению терапии ГР задержек роста, не связанных с его дефицитом, с точки зрения краткосрочной и отдаленной безопасности и взвешенных преимуществ для соматического и психологического благополучия [11].

Целью настоящей публикации явился анализ и обсуждение основных положений новых клинических рекомендаций.

Первая часть рекомендаций посвящена вопросам, связанным с диагностикой и лечением пациентов с дефицитом ГР. Хорошо известны аукологические критерии низкорослости, являющиеся клиническим основанием для отбора детей в группу диагностики дефицита ГР. К ним относятся: выраженная задержка роста < -2 SDS от средней по популяции для данного хронологического возраста и пола; прогрессирующее снижение скорости роста > 2 SD ежегодно; задержка костной дифференцировки > 2 SDS от средней по популяции для данного хронологического возраста и пола [12, 13]. В настоящее время для функциональной оценки оси ГР–ИФР применяется стимуляционный тест с различными фармакологическими стимуляторами

эндогенной секреции ГР (чаще с инсулином и клонидином, но также могут быть использованы аргинин, орнитин, леводона, вазопрессин и др.), при котором диагностическим считается пик ГР < 7 – 10 мкг/л [6, 12, 13]. Однако в научной литературе последних лет накапливаются данные, свидетельствующие о высокой частоте ложноположительных результатов стимуляционных тестов у лиц с изолированным дефицитом ГР. Так, в исследовании S. Loche et al. было показано, что 85% пациентов с изолированным дефицитом ГР (пик ГР в двух тестах < 10 мкг/л и отсутствие патологии гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ) при ретестировании через 1–6 мес имели пик ГР > 10 мкг/л [14]. Подобные результаты у пациентов с изолированным дефицитом ГР, ЗВУР и идиопатической низкорослостью были описаны в исследовании B. Kristrom et al. [15]. В целом высокий уровень ложных субнормальных результатов, затрудняющих дифференциальную диагностику парциальных вариантов изолированного дефицита ГР с низкорослостью при ЗВУР, идиопатической низкорослостью, прогнозирует ограничение диагностической ценности стимуляционных тестов в будущем [6].

Также продолжают обсуждаться критические значения стимулированного пика ГР, которые следует считать диагностическими для подтверждения снижения его секреции. В научной литературе можно встретить термин «тяжелый» дефицит ГР при пике ГР < 5 мкг/л и, соответственно, «легкий» дефицит при пике ГР > 5 мкг/л, однако данная терминология не является общепринятой [16]. В исследовании NCGS специфичность пика ГР 10 мкг/л для диагностики дефицита ГР была подтверждена лишь у 25% детей с низкорослостью [9], а в KIGS среднее значение пика ГР при низкорослости с классической триадой аномалии гипоталамо-гипофизарной

области (гипоплазия гипофиза, гипо/аплазия воронки, эктопия нейрогипофиза) составило 3,1 мкг/л, при низкорослости только с гипоплазией гипофиза — 4,9 мкг/л, а при идиопатическом варианте — 6,6 мкг/л [10]. Представленные данные заставляют принимать во внимание факт вероятности ложноположительных, т. е. подтверждающих дефицит ГР, результатов стимуляционных тестов, которые до настоящего времени остаются основными для подтверждения диагноза снижения секреции ГР. Также дискуссионным стал вопрос о «cut-off», или критическом значении диагностического пика стимулированной секреции ГР, для подтверждения его дефицита. Вышеприведенные данные легли в основу следующих рекомендаций, относящихся к диагностике дефицита ГР.

Рекомендация 1. Проведение стимуляционных тестов не требуется при наличии трех аутоэндокринологических критериев в сочетании с подтвержденной аномалией развития гипоталамо-гипофизарной области («триада» или опухоль) и дефицитом как минимум еще одного гормона гипофиза (++) . Также не требуется проведение стимуляционных тестов у новорожденных с гипогликемией и уровнем ГР при этом < 5 мкг/л в сочетании с дефицитом как минимум еще одного гормона гипофиза и/или классической «триадой» ВАР гипоталамо-гипофизарной области (++) (рис. 2).

Рекомендация 2. Не рекомендуется использовать стимуляционные тесты в качестве единственного критерия диагноза дефицита ГР (++++).

Комментарий к рекомендации. Авторы, базируясь на результатах, полученных при анализе баз KIGS и NCGS, предлагают считать тотальным дефицит ГР при стимулированном пике ГР < 5 мкг/л, парциальным — при значениях пика от 5 до 10 мкг/л. При этом если при тотальном дефиците ГР прогнозируется хороший ростовой ответ на заместительную терапию, то ответ на терапию при парциальном дефиците и нормальном стимулированном пике ГР может мало различаться и эти отличия недостаточно хорошо изучены. На результаты стимуляционных тестов могут оказывать влияние наличие ожирения, уровень половых стероидов в препубертате, гипотиреоз, а также особенности аналитического этапа измерения стимулированных пиков ГР. В связи с этим актуален поиск

новых надежных методов подтверждения дефицита ГР, анализ совокупности всех результатов проведенного обследования, равно как и соблюдение условий проведения тестов в соответствии с рекомендациями 3 и 4.

Рекомендация 3. Принимая во внимание большие расхождения в оценке уровня ГР, рекомендуется лабораториям соответствовать стандартам определения соматотропина: IRP IS 98/574, определение 22k rhGH изоформы, в соответствии с требованиями международных консенсусов 2006 и 2011 гг. (++++).

Очевидно, что использование лабораториями различных методов оценки разных изоформ ГР может привести к большому расхождению полученных результатов, которые трудно сравнить. Применяемая в настоящее время иммунометрическая оценка с использованием моноклональных антител и комбинационных стандартов имеет более высокую специфичность по сравнению с различными антителами и стандартами для разных изоформ ГР. Требуется стандартизация или по крайней мере гармонизация результатов, включающая адаптацию первичного комбинационного референсного материала в соответствии с требованием консенсусов 2006 и 2011 гг. (IRP IS 98/574, 22k rhGH изоформа). Если оценка различными методами дает одинаковый результат в одних и тех же образцах материала, то методика считается стандартизированной. В ряде стран прилагались значительные усилия для гармонизации и стандартизации определения ГР. Так, в Японии систематическая работа по гармонизации получаемых результатов с использованием единых образных биосинтетических стандартов привела к снижению cut-off пика ГР с 10 мкг/л до 6 мкг/л, так как большинство иммунометрических методов способны к более точному измерению по сравнению с оригинальным радиоиммунным методом [17].

Рекомендация 4. В возрасте старше 11 лет для мальчиков и старше 10 лет для девочек рекомендуется насыщение половыми стероидами. Возможно применение тем и другим по 2 мг бета-эстрадиола (1 мг при весе < 20 кг) в течение 2 дней перед тестом либо мальчикам введение 50–100 мг эфира тестостерона внутримышечно за 7 дней до теста (++) .

Рекомендация 5. Не рекомендуется определение спонтанной секреции ГР для диагностики его дефицита (++) .

Следует подчеркнуть значимость данной рекомендации, так как в клинической практике приходится нередко видеть неоправданно большой спектр гормонального обследования, включая базальную секрецию ГР, результаты которой, в том числе нулевые, не имеют практического значения, но психологически травмируют пациента и увеличивают стоимость обследования.

Рекомендация 6. При подтвержденном дефиците ГР заместительная терапия рГР рекомендуется для достижения адекватного конечного роста и предупреждения тяжелой низкорослости (++++).

В настоящее время накоплен достаточный опыт предупреждения тяжелой низкорослости при подтвержденном дефиците ГР, особенно при его тотальном варианте, что делает преимущества терапии рГР неоспоримыми в данной группе пациентов.

Рекомендация 7. Не рекомендуется включать в обязательные программы мониторинга тестирование кардиоваскулярной системы, проведение денситометрии и определение липидного профиля (++) .

Ряд исследований, направленных на изучение изменений вышеуказанных параметров, показали позитивное влияние рГР на уменьшение массы миокарда, нормализацию липидного профиля и минеральную костную плотность, что позволило регламентировать данные эффекты как ожидаемые и не увеличивать объем необходимых исследований в структуре протоколов терапии дефицита ГР.

Следующая группа важных вопросов, связанных с применением рГР, относится к рекомендациям по его дозированию. Как было упомянуто выше, в странах Европы и США одобрены различные дозы рГР как при дефиците ГР, так и при других вариантах низкорослости. Группой европейских исследователей были предложены предиктивные модели для персонализации терапии в зависимости от индивидуальной чувствительности и ростового ответа. В США рассматривалось повышение дозы более чем в 2 раза подросткам со стартовавшим пубертатом. Однако безопасность, отдаленные последствия высокодозной терапии до сих пор остаются предметом изучения и анализа, на основании которого в том числе были сформулированы следующие рекомендации. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Распространенность герпесвирусной инфекции у больных с различными формами и вариантами ювенильного артрита

Е. Ю. Солдатова*,¹

Е. С. Жолобова**, доктор медицинских наук, профессор

Е. В. Мелёхина*, кандидат медицинских наук

А. В. Горелов**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

* ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

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

Резюме. Изучена распространенность и этиологическая структура активной герпесвирусной инфекции у детей с различными формами и вариантами ювенильного артрита, сопоставлены форма и вариант ювенильного артрита у пациентов с активностью герпесвирусной инфекции и без таковой. Проведен анализ особенностей ювенильного артрита у пациентов с активными герпесвирусными инфекциями и без них.

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции, дети, поражение суставов, ювенильный идиопатический артрит.

Abstract. The article describes the prevalence and etiological structure of the active herpes virus infection in children with different forms and variants of juvenile arthritis, the form and variant peculiarities of juvenile arthritis in patients with active herpes infection, and without it were compared.

Keywords: herpes virus infection, children, joint disease, juvenile idiopathic arthritis.

В последние десятилетия изучение роли инфекционных (вирусно-бактериальных ассоциаций) и наследственных факторов в развитии хронических воспалительных заболеваний суставов у детей сохраняет свою актуальность. Согласно современным представлениям ювенильный артрит (ЮА) рассматривается как обобщающее понятие, объединяющее гетерогенную группу хронических заболеваний суставов, имеющих различный этиопатогенез и иммуногенетическое происхождение, различную нозологическую принадлежность и неоднозначный прогноз. В группу ЮА можно отнести ювенильный ревматоидный артрит (ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)) и ювенильный спондилоартрит (ЮСА), а также ювенильный хронический артрит, который представлен хроническим течением реактивного артрита [1, 2]. Среди ЮА наиболее значимым является ЮИА, приводящий к ранней инвалидизации в детском возрасте [3–5]. ЮИА так же, как ювенильные артриты в целом, представляет гетерогенную группу, в которой выделяют различные формы и варианты течения. Традиционно принято выделение системных и преимущественно суставных форм [3].

ЮА относятся к мультифакториальным заболеваниям, в развитии которых имеют место не только экзогенные (инфекционные и средовые), но и наследственные факторы, в том числе

иммуногенетические [3, 5–7]. Развитие и прогрессирование ЮИА определяется сочетанием генетически детерминированных и вторичных дефектов иммунорегуляторных механизмов, приводящих к быстрой трансформации физиологической острой воспалительной реакции в хроническое прогрессирующее воспаление. Однако механизмы становления аутоиммунного патогенеза ЮИА довольно сложны и, несмотря на многочисленные исследования, до конца не раскрыты [6–8]. Влияние вирусной инфекции, в том числе герпесвирусной, в качестве триггерного фактора развития ЮА очевидно, в то время как этиологическая роль только предполагается. Во многом нерешенным остается вопрос об уровне взаимосвязи инфекционных и генетических факторов в развитии и течении ювенильного артрита. По мнению ряда авторов, не исключается возможность инициации инфекционным агентом артрита, особенно у генетически предрасположенного больного [9–11]. В литературе имеются данные о том, что герпесвирусные инфекции у детей с ЮИА не только утяжеляют его течение, но и могут участвовать в реализации патогенетических иммунокомплексных процессов [8, 12].

Герпесвирусы широко распространены в человеческой популяции. Высокая мутационная активность вирусного генома способствует ускользанию вируса от иммунологического контроля, индуцируя латентную, острую и хроническую формы инфекции [13, 14]. В настоящее время выделено 8 патогенных для человека вирусов семейства *Herpesviridae*: вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ 1-го типа и ВПГ 2-го типа),

¹ Контактная информация: soldatova-e@bk.ru

Таблица 1

Общая характеристика групп больных с ЮА

Показатели	ЮИА системная	ЮИА суставная	ЮСА	ХРсА	Всего
Количество больных	34	87	17	25	163
Девочки	22	56	3	13	94
Мальчики	12	31	14	12	69
Девочки/мальчики	1,83	1,80	0,21	1,08	1,4
1–6 лет	9	32	0	7	48
7–11 лет	8	27	2	5	42
12–17 лет	17	28	15	13	73
Средний возраст в годах (M ± m)	9,99 ± 0,83	8,88 ± 0,48	14,88 ± 0,6	9,92 ± 0,96	9,9 ± 4,73
Средний возраст начала заболевания, в годах (M ± m)	4,53 ± 0,56	3,77 ± 0,3	9,7 ± 0,59	6,68 ± 0,85	4,98 ± 3,64
Средняя продолжительность заболевания, в годах (M ± m)	5,91 ± 0,75	5,18 ± 0,41	5,41 ± 0,44	2,98 ± 0,66	4,94 ± 3,85
Герпесвирусная инфекция	21 (62%*)	39 (45%*)	9 (53%)	12 (48%)	81 (49,7%)

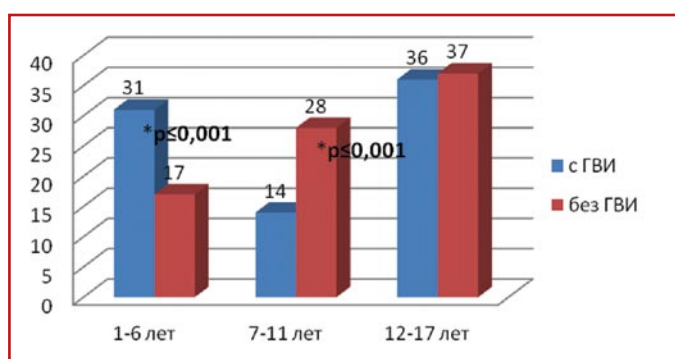
Примечание. * $p \leq 0,05$.

Рис. 1. Распределение по возрасту пациентов с ЮА в зависимости от наличия активной ГВИ

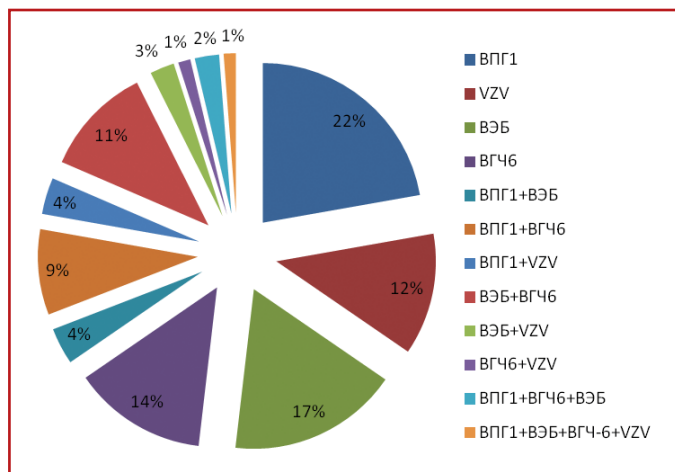


Рис. 2. Частота выявления ГВИ у больных ЮА

клинических форм [8, 9], и вирусно-бактериальное инфицирование у детей с ЮИА является прогностически неблагоприятным признаком, указывающим на большую тяжесть болезни с возможностью возникновения необратимых процессов с нарушением функции суставов, развитием висцеритов и васкулитов [3, 8].

Кроме того, использование иммуносупрессивной терапии, а в последние десятилетия генно-инженерных биологических препаратов, мишенью которых являются узловые патогенетические звенья воспалительного процесса (ФНО- α , интерлейкины-1, 6 и т.д.), способствует не только подавлению аутоиммунных реакций, но и создает условия для реактивации латентных вирусных инфекций [16–21].

Поэтому вопрос о роли герпесвирусной инфекции как о причинном агенте, усугубляющем дефект иммунорегуляторных систем и обуславливающим развитие иммунных нарушений, лежащих в основе ЮИА, является актуальным.

Целью настоящего исследования было изучить распространенность активной герпесвирусной инфекции (ГВИ) у больных с различными формами и вариантами ЮА.

Пациенты и методы исследования

В исследование были включены 163 ребенка с воспалительными заболеваниями суставов, наблюдавшиеся в детском ревматологическом отделении на клинической базе (УДКБ № 1) кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова.

При формировании групп больных по нозологическим формам и вариантам течения использовались Берлинские диагностические критерии (Берлин, 1996 г.) реактивного артрита, классификационные критерии ЮСА Гармиш-Партенкирхен (1987 г.) и критерии диагностики ЮИА (1997 г.) Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR). Согласно этой классификации и в соответствии с поставленными задачами нами выделялась системная и преимущественно суставная форма ЮИА.

Всем пациентам проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, принятое в детской ревматологии, которое включало оценку жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра (выраженность суставного синдрома и внесуставных проявлений), стандартные лабораторные исследования (клинические, биохимические и иммунологические анализы крови, общий анализ мочи), а также инструментальные методы. С целью исключения поражения глаз все больные были осмотрены окулистом, по показаниям — другими специалистами.

Varicella-Zoster вирус (ВЗВ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирус герпеса человека 6-го, 7-го и 8-го типов (ВГЧ 6-го типа, ВГЧ 7-го типа, ВГЧ 8-го типа).

У детей спектр клинических проявлений герпесвирусной инфекции (ГВИ) весьма разнообразен: он зависит от локализации патологического процесса, его распространенности, состояния иммунной системы больного и антигенного типа вируса [13–15]. По данным литературы у детей с ЮИА выделяется два варианта инфицирования вирусами и бактериями: в начале заболевания и спустя несколько месяцев и лет от его дебюта. Во всех случаях как носительства, так и острой герпесвирусной инфекции ЮИА протекает в виде более тяжелых

Таблица 2

Частота выявления и структура положительных клинических и лабораторных маркеров герпесвирусной инфекции у больных ЮА

	Положительные маркеры инфекции		Р	Моноинфекция		Микст-инфекция		Р
	N = 113	100%		N = 53	47%	N = 60	53%	
ВПГ 1-го типа	34	100%	$p \leq 0,05$	18	53%	16	47%	$p > 0,05$
ВЗВ	17	100%	$p \leq 0,05$	10	59%	7	41%	$p \leq 0,05$
ВЭБ	31	100%	$p > 0,05$	14	45%	17	55%	$p > 0,05$
ВГЧ 6-го типа	31	100%	$p > 0,05$	11	35%	20	65%	$p \leq 0,001$
ЦМВ	0	0	—	0	0	0	0	0

У всех обследованных детей методом сплошного скринингового исследования крови осуществлялась идентификация ДНК вирусов герпеса 1-го, 2-го, 3-го, 4-го, 5-го и 6-го типов с помощью качественной ПЦР.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Excel 7.0 и GraphPadInStat 3. Для расчета относительных величин при $n < 30$ использовалась поправка Ван дер Вардена, для множественных сравнений — критерий Стьюдента (с поправкой Бонферрони). За уровень достоверности статистических показателей было принято значение $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследование вошло 163 пациента. С системным ЮИА было 34 ребенка, с суставной формой — 87, с ЮСА — 17, с хроническим реактивным артритом (ХРсА) — 25. Во всех группах, за исключением ЮСА, преобладали девочки — их в 1,4 раза больше мальчиков. Как известно, ЮСА развивается преимущественно у мальчиков подросткового возраста, о чем свидетельствует и средний возраст в этой группе, который составил $14,88 \pm 0,6$ года в сравнении с другими вариантами ЮА, где средний возраст соответствовал 8–10 годам (табл. 1). Средний возраст дебюта заболевания был наименьшим в группе с суставной формой ЮИА — $3,77 \pm 0,3$ года, наибольшим в группе ЮСА — $9,7 \pm 0,59$. Средняя продолжительность заболевания в целом по группам составила 5 лет, за исключением ХРсА, где средняя продолжительность заболевания составила $2,98 \pm 0,66$ года.

В целом ГВИ была выявлена у 81 пациента с ЮА (49,7%). С системным ЮИА — 21 ребенок (62%), что достоверно выше, чем при суставном ЮИА — 39 (45%, $p \leq 0,05$).

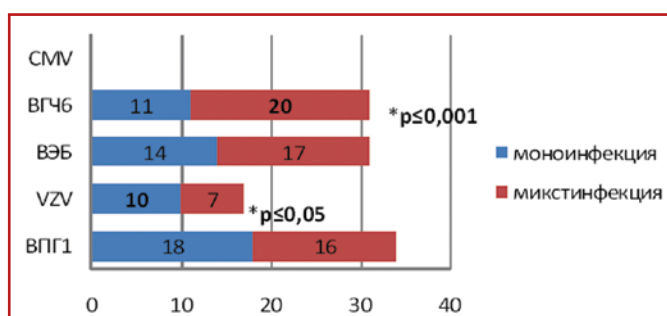


Рис. 3. Положительные маркеры ГВИ у больных ЮА

Частота ГВИ в зависимости от пола и возраста

В группе пациентов с активной ГВИ, как и группе без ГВИ, соотношение девочек и мальчиков было примерно одинаково и составило 1,4:1 ($p \leq 0,005$). То есть группы сопоставимы по половому составу.

Анализ распределения по возрасту пациентов с ГВИ и без ГВИ показал, что среди детей с маркерами активной ГВИ достоверно преобладает возрастная группа от 1 года до 6 лет — 65% ($p \leq 0,001$), а пациенты без ГВИ в основном 7–11 лет — 67% ($p \leq 0,001$). Число пациентов в возрасте 12–17 лет в обеих группах было примерно одинаково — 49% и 51% ($p > 0,05$) (рис. 1).

Структура герпесвирусной инфекции у пациентов с ЮА

Частота выявления моно- и микст-ГВИ у пациентов с ЮА ($n = 81$) представлена на рис. 2.

Таблица 3

Структура положительных маркеров активной ГВИ у больных с различными формами и вариантами ЮА

	ВПГ 1-го типа		ВЗВ		ВЭБ		ВГЧ 6-го типа		Всего	
	N = 34	30%	N = 31	27,5%	N = 17	15%	N = 31	27,5%	N = 113	100%
ЮИА, системная форма	9	29%	9	29%	6	19%	7	23%	11	100%
ЮИА, суставная форма	18	33%	13	24%	5	10%*	18	33%	54	100%
ЮСА	4	36%	3	28%	4	36%	0	0	31	100%
ХРсА	3	18%**	6	35%	2	12%*	6	35%	17	100%

Примечание. * $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,005$.

Таблица 4

Структура моно-ГВИ у пациентов с различными формами и вариантами ЮА ($n = 53$)

	ВПГ 1-го типа		ВЗВ		ВЭБ		ВГЧ 6-го типа		Всего	
	N = 18	%	N = 10	%	N = 14	%	N = 11	%	N = 53	100%
ЮИА, системная форма	3	23%	4	31%	5	38%	1	8%*	13	100%
ЮИА, суставная форма	9	35%	2	8%*	7	27%	8	30%	26	100%
ЮСА	4	58%	2	29%**	1	13%*	0	0	7	100%
ХРсА	2	29%	2	29%	1	13%***	2	29%	7	100%

Примечание. * $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,005$; *** $p \leq 0,05$.

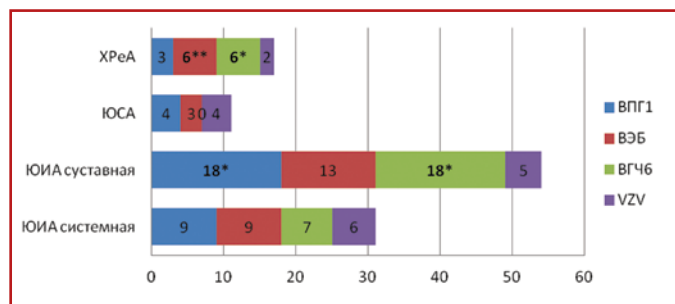


Рис. 4. Структура маркеров активной ГВИ у больных с ЮА

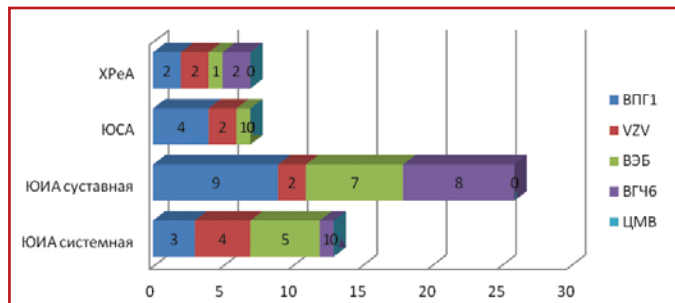


Рис. 5. Структура моно-ГВИ у пациентов с различными формами и вариантами ЮА (n = 53)

У обследованных детей с различными формами и вариантами ЮА был проведен анализ структуры положительных маркеров активной ГВИ. Моноинфекция (положительный маркер активной ГВИ к одному вирусу герпеса) диагностирована в 47% (53 ребенка), микст-инфекция (положительные маркеры двух и более активных ГВИ) — у 53% (60 детей).

При анализе структуры положительных маркеров ГВИ (табл. 2) достоверно чаще выявлялись положительные маркеры активной инфекции ВПГ 1-го типа — 34 ребенка (30%), по сравнению с положительными маркерами активной ВЗВ-инфекции — 17 детей (15%, $p \leq 0,05$). Положительные маркеры активной ВГЧ 6-го типа и ВЭБ-инфекции — у 31 ребенка (27,5%, $p > 0,05$) соответственно. Положительных маркеров активной ЦМВ-инфекции не было выявлено ни у одного пациента с ЮА, что согласуется с данными зарубежной литературы [19].

У больных с положительными маркерами ГВИ ВЗВ достоверно чаще встречается в виде моноинфекции — 59% ($p \leq 0,05$), а ВГЧ 6-го типа достоверно чаще встречался в виде микст-инфекции — 65% ($p \leq 0,001$). Положительные маркеры ВПГ 1-го типа и ВЭБ были выявлены примерно в одинаковом проценте случаев — как в виде моноинфекции, так и в составе микст-инфекции (рис. 3).

Анализ положительных маркеров активной ГВИ при различных формах и вариантах ЮА показал (табл. 3), что при суставной форме ЮИА достоверно чаще выявляются положительные маркеры ВПГ 1-го типа и ВГЧ 6-го типа — 33%, по сравнению с ВЗВ — 10% ($p \leq 0,001$). У пациентов с ХРeА достоверно чаще выявляются положительные маркеры ВЭБ и ВГЧ 6-го типа — 35%, по сравнению с ВПГ 1-го типа и ВЗВ — 12% ($p \leq 0,001$) и 18% ($p \leq 0,005$) соответственно. При системной форме ЮИА и ЮСА достоверных различий по частоте встречаемости положительных маркеров ГВИ не получено: ВПГ 1-го типа, ВЭБ, ВГЧ 6-го типа, ВЗВ определяются примерно с одинаковой частотой (рис. 4). Это, вероятно, связано с более высокой вирусной и антигенной нагрузкой: пациенты с системной формой ЮИА получают агрессивную иммуносупрессивную терапию, что увеличивает риск активации латентных и коморбидных инфекций, в том числе ГВИ. Обращает внимание, что при ЮСА положительных маркеров ВГЧ 6-го типа не обнаружено ни у одного пациента. Больные с ЮСА — преимущественно в возрасте 14–15 лет, а инфекция ВГЧ 6-го типа характерна для детей раннего возраста — к пяти годам жизни различными видами герпеса инфицируются до 90% детей [14].

При анализе моно-ГВИ у пациентов с различными формами и вариантами ЮА (табл. 4) выявлено, что при ЮИА (как при суставной, так и при системной форме особенно) преобладает моноинфекция ВЭБ — 27% и 38%. При системной форме ЮИА достоверно реже выявляется моноинфекция ВГЧ 6-го типа — 8% ($p \leq 0,001$). У пациентов с суставной формой ЮИА, помимо моноинфекции ВЭБ, преобладает моноинфекция ВПГ 1-го типа и ВГЧ 6-го типа — 35% и 30% соответственно по сравнению с ВЗВ — 8% ($p \leq 0,001$). При ЮСА преобладает моноинфекция ВПГ 1-го типа — 58% по сравнению с ВЭБ — 13% ($p \leq 0,001$) и ВЗВ — 29% ($p \leq 0,005$). Как было показано ранее, маркеры ВГЧ 6-го типа у больных с ЮСА не выявлялись ни у одного ребенка. У больных с ХРeА, напротив, с одинаковой частотой определялись ВПГ

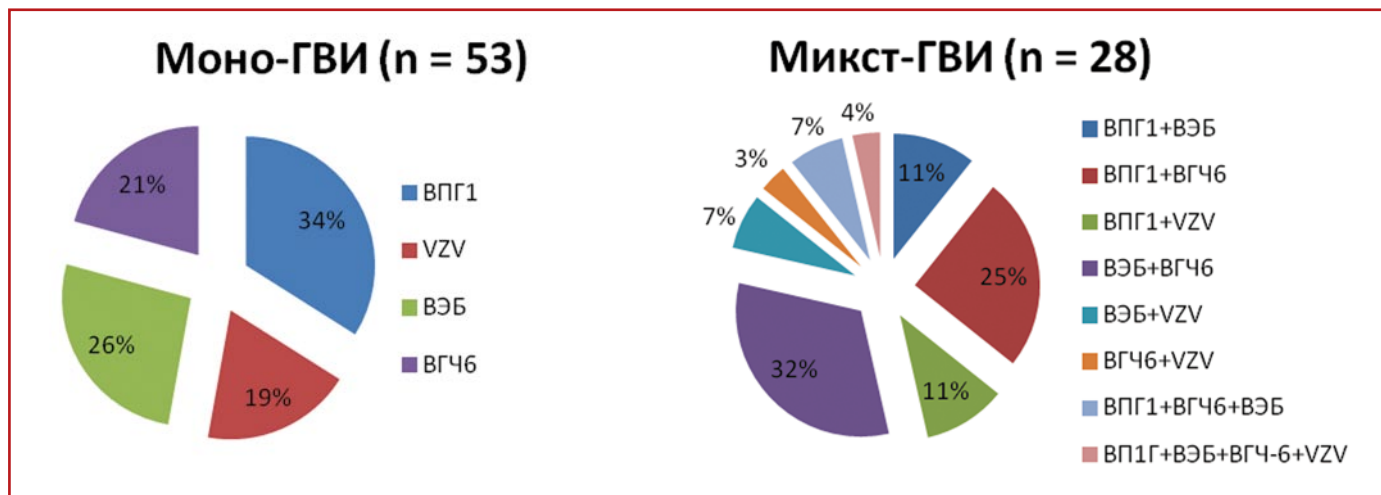


Рис. 6. Структура моно- и микст-инфекции у больных ЮА

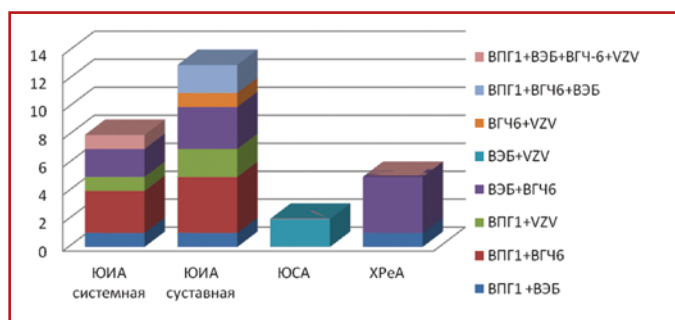


Рис. 7. Структура микст-ГВИ у пациентов с различными формами и вариантами ЮА (n = 28)

1-го типа, ВЗВ, ВГЧ 6-го типа — 29% по сравнению с ВЭБ — 13% ($p \leq 0,05$) (рис. 5).

В общей структуре микст-инфекции у пациентов с ЮА преобладают сочетания ВГЧ 6-го типа + ВЭБ и ВГЧ 6-го типа + ВПГ 1-го типа — в 32% и 25% соответственно, реже встречаются сочетания ВПГ 1-го типа + ВЭБ и ВПГ-1-го типа + ВЗВ — 11% (рис. 6).

Анализ микст-ГВИ у пациентов с различными формами и вариантами ЮА выявил, что микст-инфекция у больных с системным ЮИА составляла 24%, при этом преобладала микст-инфекция ВПГ 1-го типа + ВГЧ 6-го типа, при суставной форме микст-инфекция выявлялась в 15% случаев и была представлена преимущественно сочетаниями: ВПГ 1-го типа + ВГЧ 6-го типа и ВЭБ + ВГЧ 6-го типа. При ЮСА микст-инфекция встречалась реже, чем при других вариантах ЮА, и составляла 12% — в виде сочетания ВЭБ + ВЗВ. При ХРРА микст-инфекция выявлялась в 20%, преобладало сочетание ВЭБ + ВГЧ 6-го типа (рис. 7). Это в целом отражает тенденцию, выявленную при анализе общей структуры положительных маркеров ГВИ: при суставной форме ЮИА достоверно чаще выявляются положительные маркеры ВПГ 1-го типа, при ХРРА — ВГЧ 6-го типа.

Обнаруженные в настоящем исследовании различия в частоте и структуре ГВИ при разных формах и вариантах ЮА требуют дальнейшего анализа с целью оценки влияния ГВИ на клиническое течение ЮА и обсуждением возможной этиопатогенетической роли ГВИ в развитии ЮА.

Выводы

- У больных с различными формами и вариантами ЮА активная ГВИ выявлялась в 49,7%. Среди положительных маркеров ГВИ у детей с ЮА наиболее часто встречаются ВПГ 1-го типа, а реже других — ВЗВ. Активная ЦМВ-инфекция не была диагностирована ни у одного пациента с ЮА.
- При системном варианте ЮИА ГВИ выявляются чаще, чем при других вариантах и формах ЮА, и составляют 62%. Преобладает активная инфекция ВПГ 1-го типа и ВЭБ, чаще встречается микст-герпесвирусная инфекция.
- При суставной форме ЮИА ГВИ выявляется несколько реже, чем при других формах ЮА, — 45% и представлена ВПГ 1-го типа, ВГЧ 6-го типа и ВЭБ (выявляются с одинаковой частотой), в то время как ВЗВ встречается достоверно реже.
- ЮСА характеризуется высокой частотой выявления ГВИ — 53%. Преимущественно за счет ВПГ 1-го типа и ВЗВ. Особенностью ЮСА является отсутствие маркеров ВГЧ 6-го типа.
- При ХРРА частота выявления ГВИ составляет 48%. В структуре ГВИ преобладает ВЭБ и ВГЧ 6-го типа — как в виде моно-, так и в форме микст-инфекции. ■

Литература

- Cassidy J. T., Petty R. E., Laxer R. M., Lindsley C. B. Textbook of pediatric rheumatology. 6 th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010. 794 p.
- Cellucci T., Guzman J., Petty R. E., Bathish M., Benseler S. M., Ellsworth J. E., Houghton K. M., LeBLANC C. M., Huber A. M., Luca N., Schmeling H., Shiff N. J., Soon G. S., Tse S. M. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis 2015: A Position Statement from the Pediatric Committee of the Canadian Rheumatology Association // J Rheumatol. 2016; 43 (10): 1773–1776.
- Жолובה Е. С., Шахбазян И. Е., Улыбина О. В. Афонина Е. Ю. Ювенильный ревматоидный (идиопатический) артрит. В кн.: Геппе Н. А., Подчерняева Н. С., Лыскина Г. А. (ред.). Ювенильный ревматоидный артрит. Рук-во по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 162–245.
- Баранов А. А., Алексеева Е. И., Бзарова Т. М. Протокол ведения пациентов с ювенильным артритом // Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 37–56.
- Ravelli A. Handbook of Juvenile Idiopathic Arthritis. Switzerland, Adis (Springer International Publishing). 2016; 115–124.
- Donn R., De Leonibus., Meyer S., Stevens A. Network analysis and juvenile idiopathic arthritis (JIA): a new horizon for understanding of disease pathogenesis and therapeutic target identification // Pediatr Rheumatol Online J. 2016; 14 (1): 40. DOI: 10.1186/s12969-016-0078-4.
- Кравченко Н. П., Олейник Е. К. Механизмы нарушения иммунологической толерантности // Труды карельского научного центра РАН, 2015; (12): 3–22. DOI: 10.17076/eb230.
- Соболева Н. Г. Ювенильный ревматоидный артрит у детей Краснодарского края (особенности этиопатогенеза, оптимизация лечебной тактики). Автореф. дис. ... д.м.н. Краснодар, 2009.
- Ball R. J., Avenell A., Aucott L., Hanlon P., Vickers M. A. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis // Arthritis Research & Therapy. 2015; 17: 274. DOI: 10.1186/s13075-015-0755-6.
- Halenius A., Hengel H. Human cytomegalovirus and autoimmune disease // Biomed Res Int. 2014; 2014: 472978. DOI: 10.1155/2014/472978. Epub 2014 Apr 29.
- Draborg A. H., Duus K., Houen G. Epstein-Barr virus in systemic autoimmune diseases // Clin Dev Immunol. 2013; 2013: 535738. DOI: 10.1155/2013/535738. Epub 2013 Aug 24.
- Бочанцев С. В., Потрохова Е. А., Соболюк Н. В., Устьян Л. А., Пертельс Т. Г. Диагностика вирусной инфекции Эпштейна–Барр при системной красной волчанке и ревматоидном артрите // Российский педиатрический журнал. 2014; 17 (5): 42–48.
- Исаков В. А., Архипова В. И., Исаков Д. В. Герпесвирусные инфекции человека. СПб: СпецЛит, 2013. С. 51–198.
- Боковой А. Г. Герпесвирусные инфекции у детей: диагностика, клиника и лечение. Роль в формировании контингента часто болеющих детей. Учебное пособие. М.: МАКС Пресс, 2008. 144 с.
- James S. H., Kimberlin D. W. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection // Infect Dis Clin North Am. 2015; 29 (3): 391–400. DOI: 10.1016/j.idc.2015.05.001. Epub 2015 Jul 4.
- Davies H. D., Byington C. L., Maldonado Y. A., Barnett E. D., Edwards K. M., Lynfield R., Munoz-Rivas F. M., Nolt D. L., Nyquist A. C., Rathore M. H., Sawyer M. H., Steinbach W. J., Tan T. Q., Zaozits T. E. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children // Pediatrics. 2016; 138 (2): e20161209. DOI: 10.1542/peds.2016-1209. Epub 2016 Jul 18.
- Nicolai R., Cortis E., Ravà L., Bracaglia C., Pardeo M., Insalaco A., Buonomo P. S., Tozzi A. E., De Benedetti F. Herpes Virus Infections During Treatment With Etanercept in Juvenile Idiopathic Arthritis // J Pediatric Infect Dis Soc. 2016; 5 (1): 76–79. DOI: 10.1093/jpids/piu078. Epub 2014 Jul 31.
- Comar M., Delbue S., Lepore L., Martelossi S., Radillo O., Ronfani L., D'Agaro P., Ferrante P. Latent viral infections in young patients with inflammatory diseases treated with biological agents: prevalence of JC virus genotype 2 // J Med Virol. 2013; 85 (4): 716–722. DOI: 10.1002/jmv.23525. Epub 2013 Jan 30.
- Kawada J., Iwata N., Kitagawa Y., Kimura H., Ito Y. Prospective monitoring of Epstein-Barr virus and other herpesviruses in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and tocilizumab // Mod Rheumatol. 2012; 22 (4): 565–70. DOI: 10.1007/s10165-011-0552-2. Epub 2011 Nov 5.
- Zhang N., Wilkinson S., Riaz M., Ostor A. J., Nisar M. K. Does methotrexate increase the risk of varicella or herpes zoster infection in patients with juvenile rheumatoid arthritis? A systematic literature review // Clin Exp Rheumatol. 2012; 30 (6): 962–71. Epub 2012 Dec 17.
- Che H., Lukas C., Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during antitumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis // Joint Bone Spine. 2014; 81 (3): 215–221. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.07.009. Epub 2013 Aug 7.

Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Симаков

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

Резюме. В статье представлены современные данные о физиологии энергетического обмена и роли в нем кетоновых тел. Рассмотрены основные причины избыточного образования кетонов, методы диагностики, подходы к лечению.

Ключевые слова: энергетический обмен, кетогенез, сахарный диабет, гипогликемия, голодание, гормоны, дети, подростки.

Abstract. The article presents modern data on the physiology of energy metabolism and the role of ketone bodies in it. The main causes of excessive ketone formation, diagnostic methods, approaches to treatment are considered.

Keywords: energy metabolism, ketogenesis, diabetes mellitus, hypoglycemia, hunger therapy, hormones, children, adolescents.

Часть 1

Кетоновые тела (ацетоновые тела) — группа органических соединений, являющихся промежуточными продуктами обмена углеводов, жиров, белков. Кетокислоты — это продукт метаболизма ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА), который при дефиците пищи образуется либо из собственных белков, либо из жира. К кетоновым телам относятся β-оксисмальная кислота (β-оксибутират), ацетоуксусная кислота (ацетоацетат) и ацетон.

Физиология энергетического обмена

Кетоновые тела синтезируются в основном в митохондриях печеночных клеток из ацетил-КоА, который объединяет несколько ключевых метаболических процессов клетки. Главная функция ацетил-КоА — доставлять атомы углерода с ацетил-группой в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса), чтобы те были окислены с выделением энергии. Содержание ацетил-КоА определяет направление клеточного метаболизма в данный момент: будет ли происходить синтез и накопление гликогена, жира и синтез белков или, наоборот, будут расходо-

ваться ранее накопленные энергезапасы в организме.

Образование кетоновых тел является физиологическим процессом и необходимой частью энергетического обмена. В процессе этого обмена происходит «сгорание» и взаимотрансформация углеводов, белков, жиров и других энергосубстратов с образованием энергии, которая либо превращается в тепло, либо аккумулируется в виде аденозинтрифосфата (АТФ).

В условиях дефицита энергии в организме воссоздание энергетических запасов возможно за счет активации глюконеогенеза или синтеза кетоновых тел (кетогенез).

Кетоновые тела играют важную роль в поддержании энергетического баланса организма, а активация кетогенеза является более целесообразной и оптимальной для организма в этих условиях. Кетоновые тела не только сохраняют структурные белки организма, угнетая секрецию и действие глюкагона — мощного стимулятора глюконеогенеза, но и по механизму обратной связи регулируют и ограничивают интенсивность кетогенеза [1].

Глюконеогенез — это метаболический путь биосинтеза глюкозы из не углеводных предшественников, активный в печени, почках, тонком кишечнике. Когда запасы гликогена в организме исчерпываются, печень переходит

на синтез его путем глюконеогенеза. Субстратами глюконеогенеза являются: пировиноградная кислота (пируват), молочная кислота (лактат), глицерол, глюконеогенные аминокислоты, жирные кислоты.

Трансформация пировиноградной кислоты возможна двумя путями — аэробным или анаэробным. Гликолиз, или путь Эмбдена—Мейергофа, — основной путь утилизации глюкозы в клетках. Одна молекула глюкозы превращается при этом в две молекулы пировиноградной кислоты. Превращение пирувата в ацетил-КоА происходит при участии набора ферментов, структурно объединенных в пируватдегидрогеназный комплекс (ПДК).

При аэробных условиях пируват проникает в митохондрии. Образованный ацетил-КоА в цикле Кребса окисляется до CO_2 и H_2O . Основная часть глюкозы расходуется на синтез АТФ в процессе окислительного фосфорилирования.

Если содержание кислорода недостаточно, как это может быть в скелетных мышцах при интенсивной физической нагрузке или в тканях, где нет или очень мало митохондрий (эритроциты, белые мышцы, клетки сетчатки глаза, мозгового слоя коры надпочечников), гликолиз является конечным энергетическим процессом, в результате которого пируват преобразуется в лактат, а последний в продукт анаэробного гликолиза.

¹ Контактная информация:
smirnov-web@mail.ru

Он образуется при любых состояниях организма в эритроцитах и работающих мышцах. Избыток лактата поступает в печень, где из него вновь синтезируется глюкоза (глюконеогенез). Таким образом, лактат используется в глюконеогенезе постоянно.

При мышечной работе глюкоза в миоците используется не только на энергетические нужды, но и на обеспечение постоянного притока оксалоацетата в ЦТК. При этом с увеличением продолжительности нагрузки «энергетическая» роль глюкозы снижается [2].

Ацетил-КоА является ключевым метаболитом липидного обмена. Он образуется при β -окислении жирных кислот в митохондриях печени. В матриксе митохондрий печеночных клеток происходит окисление жирных кислот в цикле Кноппа—Линена. Ключевым участником этого процесса является L-карнитин, который транспортирует длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии через внутреннюю мембрану последних. Этот процесс является инсулинозависимым. В норме цитрат образуется путем конденсации оксалоацетата и ацетил-КоА с участием фермента цитрат-синтетазы.

Аминокислоты (лейцин, тирозин, фенилаланин), образующиеся в результате распада мышечных белков, включаются в глюконеогенез при длительном голодании или продолжительной мышечной работе. В процессе катаболизма они превращаются в ацетоацетат и могут использоваться в синтезе кетоновых тел.

Включение лактата, глицерола и аминокислот в глюконеогенез зависит от физиологического состояния организма. При окислении одной молекулы β -оксибутирата образуется CO_2 и H_2O и обеспечивается синтез 27 молекул АТФ.

Биологическая роль кетоновых тел

Кетоновые тела играют важную роль в поддержании энергетического баланса. Образовавшиеся ацетоновые тела поступают из гепатоцитов в кровь и разносятся к клеткам различных органов. Ацетоновые тела в норме достаточно хорошо утилизируются клетками периферических тканей, в особенности это касается скелетных мышц и миокарда, которые значительную часть нужной им энергии получают за счет окисления ацетоновых тел. Основным путем активации ацетоацетата в клетках является путь с участием тиафразы. В гепатоцитах нет этого фермента. Именно поэтому

образовавшийся в гепатоцитах ацетоацетат в них не активируется и не окисляется, тем самым создаются условия для «экспорта» ацетоацетата из гепатоцитов в кровь.

У здоровых при усилении липолиза увеличивается скорость утилизации кетоновых тел, которые являются важными источниками энергии при мышечной работе, голодании. Скелетные мышцы и почки используют кетоновые тела даже при их низкой концентрации в крови. Лишь клетки центральной нервной системы в обычных условиях практически не утилизируют ацетоновые тела [3].

Кетоновые тела это часть метаболического регулярного механизма для предотвращения излишней мобилизации жирных кислот и сдерживания протеолиза, что сберегает структурные белки организма. В норме кетоновые тела стимулируют выход инсулина из поджелудочной железы, что угнетает липолиз и таким образом ограничивает доставку липидов в печень и соответственно кетогенез. Во время голодания кетоновые тела являются одним из основных источников энергии для мозга [4]. В норме процессы синтеза и использования кетоновых тел уравновешены. Концентрация кетоновых тел в крови и в тканях обычно очень низка, поэтому содержание кетоновых кислот в плазме крови в норме присутствует в крайне низких количествах и составляет 0,1–0,3 ммоль (0,03–0,2 ммоль/л по ацетону).

Наличие кетоновых тел в моче всегда указывает на развитие патологического состояния в организме. Кетоновые тела удаляются с мочой в различных количествах: ацетон — 3–4%, ацетоуксусная кислота — 30–40%, β -гидроксимасляная — 60–70%.

Лабораторные тесты, выявляющие кетонурию, основаны на реакциях с ацетоацетатом и ацетоном, так как они не реагируют с β -оксибутиратом. Для качественного определения содержания кетоновых тел в моче используют цветные пробы Ланге, Легала, Лестраде, Герхарда. Количество ацетоацетата в анализе мочи измеряют в плюсах (от одного + до четырех ++++). Присутствие +++ соответствует повышению уровня кетоновых тел в 400 раз, ++++ — в 600 раз. Физиологический кетоз может выявляться при голодании, тяжелой мышечной работе, у новорожденных [5].

Причины избыточного кетоза

Возникающая в патологических условиях гиперкетонемия связана с диссо-

циацией кетогенеза в печени и утилизацией кетоновых тел в других органах, то есть либо скорость синтеза кетоновых тел в печени превышает скорость их утилизации периферическими тканями организма, либо нарушена утилизация их как источника энергии в других органах.

Повышение содержания кетоновых тел в организме прежде всего вызывается дефицитом углеводов для обеспечения организма энергией, перегрузкой белками и жирами на фоне недостатка легкоперевариваемых углеводов в рационе, истощением организма, ожирением, нарушением эндокринной регуляции (сахарный диабет, тиреотоксикоз и др.), отравлением, травмами черепа и т.д. [4].

Интенсивное образование кетоновых тел происходит также при наличии дефицита оксалоацетата, так как последний является основным регулятором ЦТК. Обычно в клетке имеется баланс между образованием ацетил-КоА (из глюкозы, жирных кислот или аминокислот) и количеством оксалоацетата. Источником оксалоацетата является глюкоза (синтез из пирувата), поступление из фруктовых кислот самого цикла (яблочной, лимонной), образование из аспарагиновой кислоты. При недостаточном количестве оксалоацетата в плазме крови, наблюдаемом при патологических состояниях, концентрация кетоновых тел может значительно повышаться. Не успевая окисляться и представляя собой достаточно сильные органические кислоты, они вызывают развитие метаболического кетоацидоза.

Стимуляция кетогенеза при дефиците пищи, стрессе, длительной рвоте является компенсаторным процессом, в ходе которого восполняется энергетический дефицит за счет кетонокислот.

Гиперкетонемия со сдвигом pH в кислую сторону может наблюдаться при угнетении цикла Кребса, в котором происходит «сгорание» кетоновых тел.

Скорость образования кетоновых тел зависит и от скорости окисления жирных кислот в печени, а процесс окисления ускоряется при усилении липолиза (распада жира) в жировой ткани. Интенсивное образование кетонокислот происходит также при приеме с пищей так называемых кетогенных аминокислот (лейцина, тирозина, фенилаланина, изолейцина), некоторых белков и большого количества жиров [5].

При умеренном кетозе в крови циркулируют главным образом ацетоаце-

тат и β -оксипутират. Ацетон образуется только при высоких концентрациях кетоновых тел и преимущественно удаляется через легкие.

Однако в экстремальных условиях из кетоновых тел с помощью глюконеогенеза может синтезироваться глюкоза, служащая источником энергии для работы центральной нервной системы.

Ацетоновые тела, накапливаясь в крови и тканях, оказывают ингибирующее действие на липолиз, в особенности это касается расщепления триглицеридов в адипоцитах. Снижение уровня липолиза в клетках жировой ткани приводит к уменьшению притока высших жирных кислот в гепатоциты и к снижению скорости образования ацетоновых тел и, следовательно, снижению их содержания в крови.

При дефиците энергии в результате изменения гормонального статуса и действия внутриклеточных механизмов регуляции нарастает скорость мобилизации жиров и усиливается глюконеогенез из аминокислот и глицерина. Липолиз активируется глюкагоном, адреналином. Длительная стимуляция кетогенеза или нарушение процессов кетолитизиса приводят к изменению буферной емкости крови, а при содержании в чрезмерно высоких концентрациях кетоновых тел крови возникает угрожающий жизни декомпенсированный кетоацидоз.

Такая картина характерна при тяжелом течении сахарного диабета 1-го типа, гипогликемии, длительном голодании, стрессах различной этиологии, заболеваниях печени, тяжелой и длительной мышечной работе [6].

Кетоновые тела являются водорастворимыми кислотами, поэтому, в отличие от жирных кислот, они могут проходить через гематоэнцефалический барьер и служат, наряду с глюкозой, источником энергии для нервной ткани, особенно после 3–5 дней голодания, когда концентрация кетоновых тел в крови существенно увеличивается.

Сахарный диабет

Сахарный диабет 1-го типа является самой частой причиной кетоза и кетоацидоза. Ведущую роль в патогенезе кетоацидоза играет абсолютная инсулиновая недостаточность, приводящая к снижению утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями и, соответственно, гипергликемии и тяжелому энергетическому голоду в них. Инсулин влияет на все виды обмена. Дефицит инсулина при сахарном диа-

бете является причиной резкого повышения в крови уровня всех контринсулярных гормонов (глюкагона, кортизола, катехоламинов, тироксина и др.). Они стимулируют мобилизацию липидов из жировых депо и доставку жирных кислот к органам, что является адаптивным механизмом, поставляющим альтернативный субстрат окисления в условиях снижения утилизации глюкозы клетками. Снижается активность липопротеинлипазы (ЛП-липазы) адипоцитов, поэтому свободные жирные кислоты не поступают в жировую ткань. Начинает преобладать эффект глюкагона, стимулирующий кетогенез в печени и гормончувствительную триацилглицерол-липазу (ТАГ-липазу) в адипоцитах.

При сахарном диабете в избыточном количестве начинает образовываться продукт β -окисления жирных кислот — ацетил-КоА. Однако способность цикла Кребса утилизировать данный продукт существенно снижена, так как β -окисление свободных жирных кислот в митохондриях зависит от их транспорта через мембрану митохондрий. А этот процесс является инсулинозависимым.

Если он затруднен, то жирные кислоты быстро превращаются в ацил-КоА, из которого образуется ацетил-КоА. Цикл Кребса и ресинтез жирных кислот не в состоянии полностью использовать избыточно образующийся ацетил-КоА, тем более что цитратный цикл тормозится этим избытком. В норме цитрат образуется путем конденсации оксалоацетата и ацетил-КоА с участием фермента цитрат-синтетазы. Активность последней при декомпенсации диабета снижена, в частности, из-за ингибирующего влияния АТФ, образующейся в избытке при окислении жирных кислот.

Уменьшено и образование оксалоацетата, так как в результате усиленного окисления свободных жирных кислот и повышенного глюконеогенеза увеличивается соотношение NADH/NAD^+ . Это ведет к недостаточному образованию цитрата и накоплению ацетил-КоА.

Этому процессу способствует увеличение содержания в печени карнитина (особенно в условиях активации эффектов глюкагона). Карнитин стимулирует транспорт жирных кислот в митохондрии клеток печени, где они подвергаются β -окислению, значительно ускоряя кетогенез.

В результате избыток ацетил-КоА становится источником образования

больших количеств кетоновых тел: β -оксимасляной, ацетоуксусной кислот и ацетона.

У больных сахарным диабетом 1-го типа нарушается белковый обмен, который характеризуется преобладанием процессов катаболизма в результате активации процесса глюконеогенеза из глюкогенных аминокислот и снижения проницаемости клеточных мембран для аминокислот, что приводит к недостатку в тканях свободных аминокислот и нарушению процесса синтеза белка [6].

Гипоксия тканей вызывает активацию анаэробного гликолиза и повышение содержания лактата, который не может быть утилизирован в результате дефицита лактатдегидрогеназы на фоне дефицита инсулина. Это усугубляет нарушение кислотно-щелочного баланса организма и приводит к возникновению лактоацидоза.

Активное нарастание содержания кетоновых тел при декомпенсации сахарного диабета связано не только с усиленной продукцией, но со сниженной периферической утилизацией. При избыточном накоплении кетоновых тел буферная способность крови быстро истощается, что приводит к развитию декомпенсированного метаболического кетоацидоза. Кетоновые тела начинают выделяться с мочой в виде натриевых солей, а ацетон — также и в составе выдыхаемого воздуха.

Следствием увеличения концентрации ацетоацетата является ускорение образования ацетона, который обладает токсическим свойством. Он растворяется в липидных компонентах клеточных мембран и дезорганизует их. Страдают все ткани организма, а больше всего — клетки нервной ткани. Нарушается работа многих ферментативных систем. Это может проявляться потерей сознания [7].

При сахарном диабете 2-го типа сохраняется минимальная продукция инсулина, что объясняет редкость развития липолиза и состояния кетоацидоза и кетоацидотической комы при нарастании гипергликемии.

Гипогликемия и гипогликемические состояния

Кетотическая гипогликемия является самой частой причиной низкой концентрации глюкозы в крови. Стимуляция кетогенеза в условиях синдрома гипогликемии связана с активацией процессов липолиза при тяжелом энергетическом голоде. По мере истощения запасов гли-

когена в печени повышается содержание глюкагона, адреналина, норадреналина, кортизола, гормона роста, которые стимулируют глюконеогенез [8, 9].

Из жировой ткани интенсивно метаболизируются жирные кислоты для обеспечения источника энергии для мышечной деятельности и доступной глюкозы для центральной нервной системы. Жирные кислоты окисляются в печени с образованием кетоновых тел — ацетоацетата и β -оксibuтирата.

Гипогликемия при дефиците ферментов

Нарушения обмена гликогена, связанные с его патологическим депонированием, проявляются гликогеновыми болезнями. Это группа наследственных нарушений, в основе которых лежит снижение или отсутствие активности ферментов, катализирующих реакции синтеза (агликогенозы) или распада гликогена (гликогенозы).

Дефект фермента глюкозо-6-фосфатазы (болезнь Гирке). Первичное нарушение при болезни Гирке (гликогеноз 1-го типа) происходит на генетическом уровне. Оно состоит в полной или почти полной неспособности клеток продуцировать глюкозо-6-фосфатазу, обеспечивающую отщепление свободной глюкозы от глюкозо-6-фосфата. В результате этого гликогенолиз прерывается на уровне глюкозо-6-фосфата и дальше не идет. Дефосфорилирование с участием глюкозо-6-фосфатазы является ключевой реакцией не только гликогенолиза, но и глюконеогенеза, который, таким образом, при болезни Гирке также прерывается на уровне глюкозо-6-фосфата.

Возникновение устойчивой гипогликемии, которая в реальных условиях неизбежна из-за непоступления в кровь глюкозы как конечного продукта гликогенолиза и глюконеогенеза, в свою очередь приводит к постоянной повышенной секреции глюкагона как стимулятора гликогенолиза. Глюкагон, однако, в условиях прерывания этого процесса способен лишь без пользы для организма непрерывно стимулировать его начальные стадии.

Психическое и соматическое развитие, а также биохимический статус (повышение уровня триглицеридов, холестерина, гиперурикемия, гипофосфатемия) у этих больных резко нарушены. Содержание глюкозы в плазме натошак постоянно снижено, в связи с чем даже при кратковременном голодании развиваются гипогликемические судороги, кетонурия и метаболический ацидоз. Последний обусловлен не только гиперкетонемией, но и повышенным накоплением и обра-

зованием в крови пирувата и лактата, что является результатом нарушенного глюконеогенеза. Характерными чертами заболевания являются: олигофрения, задержка роста, ожирение, остеопороз, большой живот (следствие увеличения печени и почек), ксантоматоз, липемия сетчатки, геморрагический диатез.

Диагноз основывается на данных клинической картины, сниженного содержания глюкозы и повышенной концентрации липидов и лактата в крови. Уровень глюкозы в плазме практически не меняется после введения глюкагона. Однако содержание лактата в крови после его введения возрастает. Биопсия печени, специальные гистохимические методы подтверждают недостаточность соответствующих ферментов [10].

Некоторые гипоталамо-гипофизарные синдромы могут сопровождаться гипогликемией: синдром Лоренса—Муна—Бидля—Борде, синдром Дебре—Мари, синдром Пехкранца—Бабинского (адиопозогенитальная дистрофия).

Синдром Лоренса—Муна—Бидля—Борде характеризуется ожирением, гипогонадизмом, умственной отсталостью, дегенерацией сетчатки, полидактилией, глубокими дегенеративными изменениями гипоталамо-гипофизарной системы.

Синдром Дебре—Мари — заболевание обусловлено гиперфункцией задней доли гипофиза и гипофункцией аденогипофиза. Проявляется в раннем детском возрасте. Больные инфантильны, низкорослы, с избыточной массой. В клинической картине типично нарушение водного обмена с олигурией и олигодипсией, плотность мочи высокая. Психическое развитие не нарушено.

Синдром Пехкранца—Бабинского — причиной заболевания считают органические и воспалительные изменения гипоталамуса, которые ведут к ожирению, аномалиям развития скелета и гипоплазии половых органов.

Ожирение

Бурное нарастание ожирения во всех возрастных группах людей в большей степени связано с изменением образа жизни: снижение двигательной активности (компьютеризация, автомобилизация, урбанизация), изменения характера питания (переедание) и т. д. Избыточное поступление энергии или снижение ее затраты приводит к увеличению массы тела и развитию ожирения.

Жировая ткань обладает высокой метаболической активностью. В ней непрерывно совершаются интен-

сивные процессы обмена веществ, такие как синтез и гидролиз липидов, синтез жирных кислот, в том числе из углеводов, их этерификация в триглицериды или нейтральный жир, депонирование и расщепление их с образованием жирных кислот, использование последних для энергетических целей.

Ожирение приводит к значительным метаболическим и обменным нарушениям. Они характеризуются гиперинсулинизмом и нарушением толерантности к глюкозе; инсулинорезистентностью, вызываемой нарушением инсулинорецепторных взаимоотношений; увеличением содержания свободных жирных кислот в крови, склонностью к кетогенезу при голодании и к гипертриглицеридемии. При ожирении понижается активность липолитических ферментов в жировой ткани: липазы триглицеридов, что приводит к их накоплению, и липопроотеинлипазы. Расщепление липопротеидов снижается. Гипертрофированные адипоциты слабее, чем гиперплазированные, реагируют на адреналин, норадреналин и другие липолитические вещества [11].

Важным проявлением нарушения межучного обмена при ожирении является кетоз, связанный с повышенным липолизом, избыточным поступлением свободных жирных кислот в печень. Скорость реакции в ЦТК снижена, так как оксалоацетат используется для глюконеогенеза. В результате скорость образования ацетил-КоА превышает способность ЦТК окислять его. Ацетил-КоА используется для синтеза кетоновых тел. Из-за избытка кетоновых тел нарушается их утилизация.

Этому способствует наблюдающаяся гипогликемия, гиперлипидемия, кетонемия при применении длительной гипокалорийной диеты. А сопутствующий дефицит углеводов тормозит использование ацетил-КоА в цикле Кребса. При дефиците углеводов в организме возникает недостаток энергии в клетках. Усиливается липолиз [12].

Избыток незэтерифицированных жирных кислот, поступающих в печень, вызывает развитие жировой инфильтрации в ней, что нарушает окисление и выведение липопротеидов из печени, обуславливая накопление кетоновых тел. Для эффективного использования продуктов распада жира необходимы продукты углеводного обмена — жиры «сгорают» в пламени углеводов. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Коклюш у детей в Астраханской области при эпидемическом неблагополучии

Г. А. Харченко¹, доктор медицинских наук, профессор
О. Г. Кимирилова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО АстГМУ МЗ РФ, Астрахань

Резюме. Преобладание среди больных детей первого года жизни, снижение иммунной прослойки, несвоевременная диагностика коклюша являются основными причинами сохранения высокой заболеваемости данной патологией. Снижению заболеваемости может способствовать введение дополнительных ревакцинаций бесклеточной коклюшной вакциной для создания иммунной прослойки у детей школьного возраста, подростков и взрослых.

Ключевые слова: коклюш, дети, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение.

Abstract. The prevalence among sick children at the first year of life, reduction of immune layer, late diagnostics of pertussis are the main reasons for the high incidence of this pathology. Reduction of incidence of pertussis may contribute to the introduction of additional revaccination with acellular pertussis vaccine to create the immune interlayer in children of school age, adolescents and adults.

Keywords: pertussis, children, epidemiology, clinic, diagnostics, treatment.

Коклюш остается одним из часто встречающихся, тяжелых заболеваний у детей. В 2016 г. зафиксирован рост заболеваемости коклюшем, в ряде регионов страны в 1,5–2 и более раза по сравнению с 2015 г. Наиболее высокие уровни заболеваемости коклюшем отмечают в Ярославской области (показатель 22,0 на 100 000 населения, среднескользящий показатель — 3,6), Липецкой (20,54, среднескользящий — 3,6), Воронежской (10,81, среднескользящий — 2,2), Астраханской (9,7, среднескользящий — 5,3). В Санкт-Петербурге заболеваемость детей коклюшем находится в пределах 100,0–200,0 на 100 000 детей, что можно рассматривать как признак эпидемического неблагополучия при данной патологии [1].

Эпидемиологическими особенностями коклюша в настоящее время являются: рост заболеваемости у детей старшего возраста и взрослых, частоты стертых форм болезни. Отсутствие врожденного иммунитета при коклюше способствует развитию заболевания у детей раннего возраста. Трудности диагностики коклюша в катаральном периоде заболевания могут способствовать распространению инфекции.

Введение вакцинации против коклюша способствовало резкому снижению заболеваемости, которая в разных возрастных группах происходила неравномерно. В настоящее время наиболее высокий показатель заболеваемости коклюшем отмечается у детей в возрасте первого года жизни, так как процент привитых среди них низкий (от 40% до 60%). Рост заболеваемости среди привитых против коклюша детей отмечается через 2–4 года после последней прививки, что свидетельствует о снижении вакцинального иммунитета. Можно считать, что вакцинация оказывает ограниченное влияние на эпидемический процесс при коклюше. До настоящего времени сохраняются: сезонность, периодичность подъемов заболеваемости, очаговость коклюша, что связано с наличием восприимчивых к данной инфекции лиц. Особенностью инфекционного процесса при коклюше является отсутствие токсикоза с температурной реакцией и медленное циклическое развитие заболевания со сменой периодов: катарального, спазматического кашля и периода разрешения.

Клиническая картина у детей раннего возраста характеризуется тяжелым течением в связи с развитием приступов апноэ, судорог, ателектазов легких, пневмонии. Катаральный период у детей раннего возраста может укорачиваться до 3–5 дней, а спазматический период удлиняться до 50–60 дней и более. Выработка специфического иммунитета в результате перенесенного коклюша у детей раннего возраста снижена [2–5].

При вакцинации 90% детского населения циркуляция возбудителя коклюша (*B. pertussis*) снижается и как следствие уменьшается заболеваемость [6, 7].

На сегодняшний день цель, поставленная экспертами ВОЗ, по сокращению заболеваемости коклюшем до уровня меньше 1,0 на 100 000 населения не достигнута не только в России, но и в других странах [8, 9].

Цель исследования: определить клинко-эпидемиологические особенности коклюша у детей в Астраханской области при эпидемическом неблагополучии.

Материал и методы

Из 300 случаев лабораторно подтвержденного коклюша у детей, лечившихся в Областной инфекционной клинической больнице г. Астрахани в последние три года, методом случайной выборки была сформирована группа из 120 больных в возрасте до 14 лет. Были проанализированы эпидемиологические, клинические и лабораторные данные пациентов с целью определения причин роста заболеваемости и клинических особенностей коклюша в период эпидемического неблагополучия.

Лабораторная диагностика коклюша у всех больных включала в себя: бактериологический посев слизи из носоглотки на казеиново-угольный агар; молекулярно-биологический метод — полимеразная цепная реакция (ПЦР) с обнаружением ДНК возбудителя в носоглоточной слизи; серологический метод — определение иммуноглобулинов М и G к *B. pertussis* иммуноферментным анализом (ИФА). Всем больным проводилось общеклиническое обследование (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи; коагулограмма, рентгенография легких у больных с тяжелыми и осложненными формами коклюша).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ Statistica for Windows (версия 6,0) в соот-

¹ Контактная информация: Xarchenkoga@mail.ru

ветствии с общепринятыми стандартами математической статистики. Критерием статистической достоверности полученных результатов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ 120 случаев коклюша у детей, включенных в группу исследования, установил наличие контакта с длительно кашляющими и/или больными коклюшем у 80 (67%) заболевших. В возрастной структуре больных на детей первого года жизни приходилось 84 (70%), от 1 до 7 лет 22 (18,3%), от 7 до 14 лет 14 (11,7%) случаев заболевания. Источником инфекции у детей первого года жизни в 37,5% случаев являлись родители ребенка, а в 56,25% случаев старшие дети.

Своевременная вакцинация от коклюша детей Астраханской области составляет 96,6%. Следует отметить, что из общего количества (120) больных коклюшем, включенных в исследование, в возрасте до 1 года вакцинировано 58 (69%) детей, 12 (14,3%) привиты не полностью (V1 — АКДС), 14 (16,7%) не вакцинированы по возрасту (до 3 мес). Среди детей в возрасте от 1 до 14 лет полностью вакцинировано вакцинами АКДС, Инфанрикс, Пентаксим 28 (77,8%) из 36 больных данной возрастной группы, что свидетельствует о недостаточности иммунной прослойки среди заболевших детей.

Основные клинические симптомы, характерные для коклюша у детей, сохраняются в настоящее время без изменений, имея ряд особенностей у детей раннего возраста.

Инкубационный период среди пациентов с эпидемиологически установленным контактом имел различную продолжительность и в среднем составлял $9,6 \pm 1,4$ дня, уменьшаясь у детей раннего возраста до $5,8 \pm 1,2$ дня и увеличиваясь у детей школьного возраста до $16,3 \pm 2,9$ дня ($p < 0,05$).

Клиническая симптоматика начального периода заболевания характеризовалась затруднением носового дыхания, постепенно нарастающим кашлем при отсутствии изменений в легких, отсутствием первичного токсикоза с температурной реакцией и постепенным циклическим развитием болезни, до появления типичных признаков на 2–3 неделе заболевания, что являлось причиной госпитализации 89 (74,2%) больных в периоде спазматического кашля. Средние сроки госпитализации у детей до 1 года на $14,6 \pm 3,4$ дня, у детей дошкольного и школьного возраста на $18,3 \pm 3,9$ дня от начала заболевания.

У 85% больных коклюш протекал в типичной форме. Тяжесть заболевания зависела от возраста ребенка. Тяжелая форма коклюша диагностирована у 52 (61,9%) детей в возрасте до 1 года и у 9 (40,9%) детей дошкольного возраста, от общего количества больных данных возрастных групп. Среднетяжелые формы заболевания имели место у 32 (38,1%) вакцинированных детей в возрасте до 1 года и 10 (45,5%) в возрасте от 1 до 7 лет, а легкие у 17 (47,2%) пациентов, из которых 14 (82,3%) приходилось на детей 7–14 лет (от общего количества данных возрастных групп).

При легких формах коклюша приступы спазматического кашля непродолжительные, без цианоза и нарушения самочувствия. Температура тела оставалась нормальной. Среднее количество приступов $12,6 \pm 4,2$ в сутки, которые у 11,8% больных заканчивались рвотой. Продолжительность спазматического периода составляла $27,9 \pm 6,8$ дня, а периода обратного развития болезни $11,8 \pm 4,3$ дня.

При коклюше средней тяжести катаральный период составлял $8,5 \pm 2,1$ дня. Спазматический период длился $35,0 \pm 7,3$ дня. У 25 (59,5%) больных появлялись вялость, нарушение сна, у 16 (38%) повышение температура тела до $37,2^\circ\text{C}$. Количество приступов спазматического кашля уве-

личилось до $18,6 \pm 2,9$, сопровождаясь цианозом носогубного треугольника, покраснением лица у 35 (83,3%). У 39 (92,8%) отмечались репризы, у 16 (31,8%) приступы кашля заканчивались рвотой или отхождением густой вязкой мокроты.

Тяжелые формы коклюша характерны для детей раннего возраста и в нашем исследовании развивались у 61,9% детей в возрасте до 1 года. Продолжительность катарального периода заболевания уменьшалась до $4,2 \pm 1,2$ дня, а продолжительность периода спазматического кашля увеличивалась до $42,9 \pm 7,5$ дня. Коэффициент корреляции возраста ребенка с тяжестью заболевания ($r = -0,76$; $p < 0,01$), продолжительностью спазматического периода ($r = -0,82$; $p < 0,001$). Число приступов кашля составляло $26,7 \pm 3,2$ в день. У всех больных приступ кашля сопровождался цианозом, у 30 (57,7%) задержкой дыхания, а у 19 (36,5%) остановками дыхания (апноэ). Репризы отмечались у 26 (50%) больных от общего количества тяжелых форм коклюша у детей в возрасте до 1 года. У 5 (9,6%) пациентов на фоне апноэ развивались судороги тоникоклонического характера, требующие проведения неотложных мероприятий. В общем анализе крови при неосложненном течении коклюша лейкоцитоз до $20,5 \pm 3,2 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз до $58,4 \pm 4,5\%$ ($p < 0,001$) по сравнению с нормой.

Клиническим примером коклюша, осложненного ателектазом легкого, является одно из наших наблюдений.

Ребенок А., возраст 3 мес. Поступил на стационарное лечение с направительным диагнозом «ОРВИ, пневмония». Из анамнеза установлено, что ребенок заболел 2 недели назад, когда появился кашель. Температура тела не повышалась, самочувствие не страдало. Лечился на дому с диагнозом ОРВИ. Проводилась базисная терапия ОРВИ и противовирусная (Виферон в свечах). Эффекта от лечения не было. Кашель усиливался и на 8-й день заболевания стал приступообразным, периодически заканчивался рвотой. Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что в семье есть длительно кашляющий (более 3 недель) старший ребенок.

При осмотре ребенок вялый, беспокойный. Кожные покровы бледные, цианоз носогубного треугольника, кровоизлияния в конъюнктиву глаз, зафиксирован типичный приступ спазматического кашля с цианозом лица, апноэ. Количество приступов кашля 25 в сутки. Приступы сопровождаются цианозом лица. Число дыханий 42 в 1 минуту. Дыхание пуэрильное, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. При перкуссии легких укорочение легочного звука справа ниже угла лопатки, там же ослабление дыхания. Число сердечных сокращений 138 в 1 минуту. Пульс удовлетворительных качеств. Рентгенографически — усиление сосудистого рисунка, повышение прозрачности легочных полей, треугольная тень в средней доле правого легкого. В общем анализе крови лейкоцитоз $30 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз (65%), СОЭ — 5 мм/час. При бактериологическом исследовании слизи с задней стенки глотки высева *B. pertussis*. Результат ПЦР — положительный.

Диагноз: коклюш типичный, тяжелый. Ателектаз средней доли правого легкого.

В данном клиническом примере присутствуют эпидемиологические и клинические данные, позволявшие заподозрить коклюш в катаральном периоде заболевания, но которые не были уточнены и приняты во внимание врачом поликлиники, что привело в конечном итоге к поздней диагностике заболевания.

Известно, что приступ спазматического кашля и нарушение ритма дыхания у больных коклюшем сочетаются с судорогами дыхательной мускулатуры, чаще всего диафрагмы. В момент приступа кашля и после него диафрагма находится в состоянии спастического сокращения и не участвует в акте дыхания, что влияет на развитие легочных поражений [10]. По дан-

ным клинико-рентгенологического исследования установлено наличие эмфиземы у 98 (81,7%), ателектазов у 15 (12,5%) больных на 2–3 неделе заболевания. У 5 больных их локализацией являлись 1–2 сегменты верхней доли правого легкого, у 3 — 10-й сегмент нижней доли легкого справа, у 6 — 4–5 сегменты средней доли правого легкого, у 1 пациента 3-й сегмент верхней доли левого легкого. Ателектаз без пневмонии характеризовался усилением кашля, умеренной одышкой, ослаблением дыхания на стороне поражения, повышением температуры тела до 37,5–38 °С. Обратное разрешение сегментарных ателектазов легких происходило в течение 1–2 недель. Причиной ателектаза у детей раннего возраста являлась обтурация бронха вязкой мокротой. Сатурация кислорода у больных с ателектазами составляла 95–96%, что позволяло проводить консервативную терапию и воздерживаться от проведения бронхоскопии.

Пневмония диагностирована у 32 (26,6%) пациентов в возрасте до 3 лет (от общего количества больных коклюшем), из которых 21 больной был в возрасте до 1 года и 11 от 1 до 3 лет. Острое начало пневмонии с лихорадкой до 39 °С и выше, токсикозом, одышкой отмечалось у 12 (37,5%) больных с пневмонией, у оставшихся 20 (62,5%) температура тела повышалась до 37,5–38 °С. Присоединение пневмонии сопровождалось ухудшением состояния больного, усилением цианоза, одышки. Приступы кашля учащались, становились тяжелее. В легких выслушивались разнокалиберные влажные и мелкопузырчатые хрипы. Рентгенографические данные соответствовали очаговой пневмонии (мелкие очаговые тени, различной формы и интенсивности). При прогрессировании пневмонии, у детей раннего возраста, воспалительный процесс быстро принимал сливной характер. Этиологическим фактором пневмонии у 75% больных являлся золотистый стафилококк. Особенности течения пневмонии у детей первого года жизни являлись наличие обострений и тенденция к затяжному течению пневмонии.

Клиническая диагностика коклюша в катаральном периоде заболевания затруднена из-за схожести симптоматики с респираторными вирусными инфекциями. Заподозрить коклюш в катаральном периоде заболевания можно по наличию у больного длительного кашля, с тенденцией к усилению, при отсутствии изменений со стороны легких, не страдающем самочувствии, нормальной температуре и характерных изменениях в гемограмме (лейкоцитоз, лимфоцитоз, нормальный показатель СОЭ).

В период спазматического кашля необходимо ориентироваться на специфический кашель с репризами, рвоту в конце приступа или отхождение густой вязкой мокроты, апноэ и др.

Для подтверждения коклюша при длительном кашле у детей (7 дней и более) необходимо исследовать кровь, с целью определения характерных для коклюша изменений гемограммы. Взять мазок с задней стенки глотки для бактериологического исследования. Провести серологическое обследование: реакция агглютинации (РА), ИФА и/или ПЦР-диагностика на коклюш и паракклюш.

Бактериологическое обследование позволило нам подтвердить диагноз коклюша только у 10% больных, что связано с поздними сроками госпитализации (2–3 неделя заболевания) и применением антибиотиков на догоспитальном этапе. Этими же факторами обуславливалось снижение диагностической значимости ПЦР-диагностики (26,7%) положительных результатов. Серологические методы исследования РА, ИФА давали максимальное количество положительных результатов.

У детей до 1 года антитела класса IgM (методом ИФА) на 2–3 неделе заболевания определялись у 9 (10,7%), на 4-й неделе у 36 (42,8%), на 5-й неделе у 80 (95,2%) больных. Антитела класса IgG у 52 (61,9%) на 3-й и у 69 (81,2%) на 5–6 неделе

от начала заболевания. Средний показатель антител класса IgG $6,7 \pm 2,1$ МЕ/мл на третьей неделе заболевания с увеличением данного показателя в 4 раза, при проведении обследования на 5–6 неделе от начала заболевания. У детей от 1 до 14 лет на 2–3 неделе заболевания антитела класса IgG методом ИФА к *B. pertussis* определялись у 35 (97,2%) с количеством антител $48,4 \pm 5,2$ МЕ/мл и нарастанием в динамике на 5–6 неделе заболевания в 2 и более раза.

По нашим данным оптимальными сроками проведения бактериологического обследования и ПЦР является 1–2 неделя, а серологического обследования 3–6 и более неделя заболевания.

Критериями лабораторного подтверждения диагноза «коклюш» являются:

- Выделение культуры *B. pertussis* бактериологическим методом.
- Обнаружение ДНК *B. pertussis* методом ПЦР.
- У не привитых детей однократное обнаружение специфических IgM и/или IgG методом ИФА или титр антител 1:80 и более в РА.
- У привитых увеличение уровня специфических антител класса IgG (ИФА) или титра антител в РА в 4 и более раза при исследовании парных сывороток крови, взятых с интервалом в 2 недели.
- При оценке результатов серологического исследования у детей первых трех месяцев жизни необходимо учитывать отсутствие выработки собственных антител и возможность присутствия материнских антител в низких титрах [11].

Базисная терапия коклюша в нашем исследовании включала:

- При легких формах заболевания: антибиотики внутрь в суточной дозе — азитромицин из расчета 10 мг/кг (принимается за 1 час до еды или через 2 часа после еды), рокситромицин 5–8 мг/кг (в 2 приема до еды), Аугментин 30–40 мг/кг (в 3 приема). Средние сроки курса лечения данными препаратами составляли $8,9 \pm 1,3$ дня. Основаниями для назначения антибиотиков при легких формах коклюша являлись ранний возраст ребенка и наличие сопутствующих заболеваний. У детей старшего возраста и привитых против коклюша вопрос о назначении антибиотиков решается индивидуально.
- Настойку валерьяны (детям старше 12 лет из расчета 1 капля на год жизни, 3 раза в день за 30 минут до еды) в течение 7 дней.
- Микстуру с экстрактом белладонны по 0,01 три раза в сутки (как спазмолитическое средство) в течение 7 дней.
- Супрастин — внутрь в разовой дозе от 0,003 до 0,01, в зависимости от возраста, два раза в день (при наличии аллергии в анамнезе).

При неосложненных формах коклюша средней тяжести антибактериальная терапия проводилась макролидами (азитромицин из расчета 10 мг на кг массы тела в сутки), цефалоспорином III поколения (Супракс, Панцеф из расчета 8 мг/кг массы тела) внутрь. У детей раннего возраста и при осложненном коклюше применялись антибиотики цефалоспоринового ряда внутримышечно (цефотаксим, цефепим, цефтриаксон из расчета 100 мг/кг массы тела в сутки) в течение 7–10 дней.

К базисной терапии легких форм коклюша добавлялись по показаниям препараты бронхорасширяющего и муколитического действия ингаляционно или внутрь:

- Атровент — детям до 6 лет 0,4–1,0 мл (8–20 капель) 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза 4,0 мл (1 мг). От 6 до 12 лет 1,0 мл (20 капель). Максимальная суточная доза 4 мл (1 мг). Старше 12 лет 2,0 мл (40 капель), Максимальная суточная доза 8 мл (2 мг).

- Беродуал из расчета 1 капля на 1 кг массы тела. Детская дозировка не должна превышать 20 капель на одну ингаляцию. Количество ингаляций 2–4 в сутки. Длительность ингаляций 6–7 минут.
- Лазолван 0,5–1,0 мл детям до 2 лет; 2,0 мл от 2 до 5 лет; 3–4 мл детям старше 5 лет на одну ингаляцию. Количество ингаляций 2–3 в день. Возможно однократное проведение ингаляции в сочетании с получением Лазолвана внутрь в виде сиропа. При содержании в 5 мл сиропа 15 мг амброксола детям до 2 лет дается 1/2 чайной ложки 2 раза в день. Детям до 12 лет по 1 чайной ложке 3 раза в день. Старшим детям и взрослым по 10 мл 3 раза в день.
- Бромгексин — сироп детям с 2 до 6 лет 2,5–5 мл (2–4 мг); 6–10 лет 5–10 мл (4–8 мг); старше 10 лет 10 мл (8 мг) 3 раза в день.
- Бронхикум — сироп по 1/2–1 чайной ложке, в зависимости от возраста, 2–3 раза в день. У подростков по 2 чайных ложки сиропа (10 мл) 3 раза в день.
- По показаниям применялся Стоптуссин, учитывая его противокашлевый и отхаркивающий эффект.

Тяжелые формы коклюша в 61,9% случаев встречались у детей в возрасте до 1 года, и с учетом частоты осложненных форм болезни (пневмония, ателектазы легких) требовалось проведение антибактериальной терапии препаратами цефалоспоринового ряда III–IV поколения, карбапенемами (Тиенам, меропенем), комбинацией антибиотиков. Одновременно назначались противогрибковые средства — Дифлюкан из расчета 3–12 мг/кг массы тела в сутки у детей младшего возраста и по 50–100–200 мг в сутки детям старшего возраста в течение 7–14 дней.

С целью понижения венозного давления в малом круге кровообращения и улучшения бронхиальной проходимости применялся эуфиллин внутривенно в суточной дозе 4–5 мг/кг массы тела. У детей с 3 лет для улучшения мозгового кровообращения использовался Кавинтон по 2,5 мг внутрь 3 раза в день в течение 10–14 дней.

При наличии приступов апноэ, энцефалических расстройств в лечение добавлялись глюкокортикоиды внутривенно или внутримышечно: преднизолон из расчета 2–3 мг/кг массы тела в сутки или гидрокортизон 5–10 мг/кг, дексаметазон 0,02 мг/кг (в трех инъекциях) в течение 3–5 дней. Дегидратационные средства — Диакарб, Лазикс (фуросемид) из расчета 1–2 мг/кг массы тела в сутки (по показаниям). Оксигенотерапия, ИВЛ (по показаниям).

При тяжелых формах коклюша у детей старше 4 лет проводилась иммуностимулирующая терапия Циклофероном [12, 13] внутримышечно из расчета 6–10 мг/кг массы тела в сутки по схеме: 1-й, 2-й, 4-й, 6-й, 8-й, 11-й, 14-й, 17-й, 20-й, 23-й день лечения.

Из противокашлевых средств применялись: Стоптуссин у детей с массой тела от 7 до 12 кг — по 8–9 капель 3–4 раза в день; от 12 до 30 кг — 14 капель 3–4 раза в день; от 30 до 50 кг от 16 до 25 капель 3–4 раза в день до еды. Либексин по 0,025–0,05 (1/4–1/2 таблетки) 3 раза в день.

Тусупрек — сироп из расчета по 1 мерной (чайной ложке) на 10 кг массы тела в день (в возрасте до 4 лет 1–2 мерных ложки в день); от 4 до 15 лет 2–3 мерных ложки в день.

Глауцина гидрохлорид (Глаувент) по 0,01–0,03 (10–30 мг) 2 раза в день после еды. Курс 10 дней.

Летальных случаев коклюша в нашем исследовании не отмечалось.

За детьми до 1 года, перенесшими тяжелую форму коклюша с осложнениями, проводилось диспансерное наблюдение (педиатра, инфекциониста, невролога) в течение одного

года и пульмонолога, в течение 6 месяцев после выписки из стационара, с проведением осмотра один раз в квартал.

Выводы

- На фоне 96,6% своевременно вакцинированных детей Астраханской области отмечается рост заболеваемости коклюшем в 1,8 раза. Установлено преобладание среди больных коклюшем детей первого года жизни (67%), снижение иммунной прослойки у детей до 1 года (69%) и у детей старшего возраста (77,8%), что и обуславливает рост заболеваемости коклюшем в регионе.
- Наличие легких и атипичных форм коклюша у подростков, взрослых и детей с незаконченной вакцинацией требует настороженности врачей в отношении длительно кашляющих пациентов, внедрение и использование современных методов диагностики коклюша (количественной ПЦР, ИФА).
- Необходимо обсуждение вопроса о целесообразности ревакцинаций против коклюша лиц с высоким риском заражения (медицинские работники, учителя, преподаватели образовательных учреждений, студенты), а учитывая снижение напряженности прививочного иммунитета, включение ревакцинации против коклюша в Национальный календарь прививок России комбинированной вакциной против дифтерии, столбняка (со сниженным содержанием анатоксинов) с бесклеточным коклюшным компонентом.

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить редакции журнала.

Включение пациента в группу исследования проводилось при наличии добровольного, информированного согласия законного представителя ребенка на медицинское вмешательство в соответствии со ст. 20, 22 Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г., № 323.

Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным этическим комитетом ФГБОУ ВО АстГМУ МЗ РФ. ■

Литература

1. Тимченко В. Н., Бабченко И. В., Целева Г. Я. Эволюция коклюшной инфекции у детей. СПб: ЭЛБИ, 2005. 192 с.
2. Харченко Г. А., Оганесян Ю. В., Марусева И. А. Инфекционные заболевания у детей. Протоколы диагностики и лечения. Ростов-на-Дону: Феникс, 2007. 350 с.
3. Васюнина А. А., Краснова Е. И., Панасенко Л. М. Коклюш у детей // Лечащий Врач. 2011. № 10. С. 28–31.
4. Николаева И. В., Шайхиева Г. С. Коклюш на современном этапе // Вестник современной клинической медицины. 2011. Т. 2 (9). С. 27–29.
5. Егорова Т. В., Кулик М. С., Шангина И. А. Коклюш: старая проблема в современных условиях // Вятский медицинский журнал. 2015. Т. 2 (46). С. 44–47.
6. Лапий Ф. И. Актуальность эффективной защиты против коклюша // Здоровье ребенка. 2010. Т. 3 (24). С. 18–19.
7. Lico J., Robison G., Cieslak P. R. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine // N. Engl. J. Med. 2013. V. 368. P. 581–582.
8. Таточенко В. К. Коклюш — недоуправляемая инфекция // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 2 (13). С. 78–82.
9. Cherry J. D., Patrick S. W., Davis M. M. Why do pertussis vaccines fail? // Pediatrics. 2012. V. 129. P. 968–970.
10. Auger K. A. Infant hospitalizations for pertussis before and after Telap recommendations for adolescents // Pediatrics. 2013. V. 132. P. 1149–1155.
11. Сиземов А. Н., Комелева Е. В. Коклюш: клиника, диагностика, лечение // Лечащий Врач. 2005. № 7. С. 82–87.
12. Кимирилова О. Г., Романцов М. Г., Харченко Г. А. Иммуноterapia арбовирусных инфекций у детей. // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58 (3–4). С. 44–49.
13. Грачева Н. М., Девяткин А. В., Петрова М. С., Борисова О. Ю., Скирда Т. А. Коклюш (клиника, диагностика, лечение) // Инфекционные болезни органов дыхания. 2016. Т. 3. С. 13–25.

Развитие острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии

О. Л. Чугунова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

С. Б. Амергулова*

Л. А. Коваленко**, кандидат медицинских наук

Г. Н. Суходолова*, доктор медицинских наук, профессор

О. И. Ярошевская*, кандидат медицинских наук

М. Б. Бояджян**

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

** ГБУЗ ДГКБ № 13 им. Н. Ф. Филатова ДЗМ, Москва

Резюме. Для ранней диагностики повреждения почек у детей с пероральными отравлениями по определению в моче маркеров острого повреждения почек наиболее информативным можно считать KIM-1 и NGAL, в то время как уровень цистатина С в моче остается в пределах референтных значений и способен быть значимым маркером только при исследовании его в сыворотке крови.

Ключевые слова: острое повреждение почек, дети, цистатин С, липокалин, молекула почечного повреждения, пероральные отравления химической этиологии.

Abstract: NGAL and KIM-1 in urine were more informative acute kidney injury markers for diagnosis of renal damage in patients with oral poisoning. As for cistatin C urinary excretion, it is not relevant unlike its concentration in serum.

Keywords: acute kidney injury, children, cistatin C, lipocalin, kidney injury molecule, oral chemical poisoning.

На современном этапе острое повреждение почек (ОПП), в том числе индуцированное нефротоксическими воздействиями, играет ведущую роль в прогрессировании нарушений функции органов мочевой системы у детей различного возраста и зачастую определяет прогноз. В частности, ассоциированная с ОПП смертность критически больных детей составляет 25% к 28-му дню [1].

Первое консенсусное определение ОПП как состояния, приводящего к невозможности поддерживать водный, электролитный и кислотно-щелочной гомеостаз, выработано в 2005 г. на конференции Acute Kidney Injury Network (AKIN, Амстердам) и предлагает использование термина «острое повреждение почек» (ОПП, acute kidney injury, AKI) вместо «острой

почечной недостаточности» и сохранения понятия «острая почечная недостаточность» (ОПН) только для наиболее тяжелых случаев ОПП [2]. Острое повреждение почек — синдром стадийного нарастающего острого поражения почек от минимальных изменений почечной функции до ее полной утраты. Часто это происходит вследствие тяжелой травмы, заболевания или хирургического вмешательства, иногда причиной является быстро прогрессирующее наследственное заболевание почек [3]. Помимо вышеуказанных состояний, одной из ведущих причин ОПП на сегодняшний день являются пероральные отравления химической этиологии. Вследствие недостаточной специфической диагностики, наличие и степень выраженности ОПП остаются недооцененными, а в дальнейшем данная группа пациентов подвергается высокому риску формирования хронической болезни почек (ХБП). Возможность ранней диагностики и лечения ОПП является одной

из актуальных проблем современной педиатрии. Одним из патологических синдромов при экзогенных отравлениях у детей является токсическая нефропатия, которая сопровождается развитием острого повреждения почек [4, 5]. Высокая частота поражения почек, обусловленная действием нефротоксичных средств, привела к включению в МКБ-10 класса N14 (Тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарственными средствами) [5, 6].

У детей в стационаре назначение нефротоксичных препаратов является одной из важнейших причин ОПП [8, 9]. Естественно, что отравление, т.е. прием лекарственных средств в заведомо высоких дозах, тоже может сопровождаться развитием ОПП.

Критические больные имеют высокий риск лекарственной ОПП вследствие сепсиса, гипотензии, полифармакотерапии и неправильной оценки функции почек [10, 11]. К сожалению, эффективных методов лечения ОПП

¹ Контактная информация:
ol_chugunova@mail.ru

Таблица 1

Причины острого повреждения почек		
ОПП	Механизм	Клинические примеры
Преренальное	Дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК)	Обезвоживание на фоне рвоты, ожогов. Массивные кровопотери. Использование диуретиков
	Нарушение гемодинамики	Шок, сепсис, сердечная недостаточность
	Инtrarенальная вазоконстрикция	Стеноз почечной артерии, применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), циклоспорина
	Кардиоренальный и гепаторенальный синдром	
Ренальное	Гломерулярный	Гломерулонефрит
	Внутритканевой	Инфекции (бактерии, грибы, вирусы). Системные заболевания. Лекарственные препараты (НПВС, сульфаниламиды, антибиотики)
	Тубулярный	Длительная ишемия различного генеза. Гемолиз. Синдром лизиса опухоли. Лекарственные препараты (аминогликозиды, метотрексат, контрастные вещества)
	Сосудистый	Тромбоз почечных вен и артерий. Инфаркт почки
Постренальное	Инtrarенальная обструкция	Мочекаменная болезнь почек, гифы грибов, опухоли
	Экстраренальная обструкция	Врожденные аномалии развития мочевой системы (ВАРМС)

Таблица 2

Критерии стратификации тяжести острого повреждения почек в соответствии с RIFLE-критериями (2002)			Таблица 2
Стадия	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу	
Риск	↑ SCr* в 1,5 раза или ↓ СКФ** на 25%	< 0,5 мл/кг/час ≥ 6 часов	
Повреждение	↑ SCr в 2 раза или ↓ СКФ на 50%	< 0,5 мл/кг/час ≥ 12 часов	
Недостаточность	↑ SCr в 3 раза, или ↓ СКФ на 75%, или Scr ≥ 354 мкмоль/л с нарастанием не менее 44,2 мкмоль/л	< 0,3 мл/кг/час ≥ 24 часов или анурия ≥ 12 часов	
Потеря почечной функции	Стойкая острая почечная недостаточность (ОПН); полная потеря почечной функции > 4 недель		
Терминальная почечная недостаточность	Терминальная хроническая почечная недостаточность (тХПН) > 3 мес		
Примечание. SCr* — креатинин сыворотки крови; СКФ** — скорость клубочковой фильтрации.			

Таблица 3

Критерии стратификации тяжести острого повреждения почек в соответствии с rRIFLE (2007)			Таблица 3
Стадия	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу	
Риск	Снижение СКФ* на 25%	< 0,5 мл/кг/час × 8 часов	
Повреждение	Снижение СКФ на 50%	< 0,5 мл/кг/час × 16 часов	
Недостаточность	Снижение СКФ на 75% или ↓ СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	< 0,3 мл/кг/час × 24 часов или анурия в течение 12 часов	
Потеря почечной функции	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции > 4 недель		
Терминальная почечная недостаточность	тХПН > 3 месяцев		
Примечание. * Скорость клубочковой фильтрации рассчитывается по формуле Шварца. Формула Шварца для определения СКФ у детей: СКФ (мл/мин/1,73 м ²) = K × рост (см) 88,4/креатинин сыворотки (мкмоль/л), где K = 0,45 для детей от 4-месячного возраста до 2 лет; K = 0,55 для мальчиков 2–13 лет, девочек 2–16 лет; K = 0,7 для мальчиков-подростков 13–16 лет [17, 18].			

на настоящий момент не существует, и отказ от назначения нефротоксических препаратов является главным модифицируемым фактором риска развития ОПП. Ранняя диагностика ОПП не всегда возможна, поскольку педиатры и нефрологи полагаются на уровень креатинина в сыворотке. Перспективные новые маркеры могут обнаружить ОПП еще до повышения цифр сывороточного креатинина [12].

Патогенез поражения почек токсическими веществами, в том числе и лекарственными, довольно сложен. В основе его лежат прямое нефротоксическое действие, нарушение

почечного кровообращения, гипоксия почечной ткани, иммунологические нарушения [5].

Различают преренальные, ренальные и постренальные причины ОПП, которые представлены в табл. 1 [13].

Пре- и постренальное повреждение почек относят к функциональным нарушениям, ренальное — к органическим.

В течении ОПП в соответствии с RIFLE-критериями, разработанными в 2002 г. группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), выделяют 5 стадий: риска (risk-R), повреждения (injury-I), недостаточности (failure-F), полной потери функции

почек (loss-L) и терминальной почечной недостаточности (end stage-kidney disease—E) — RIFLE (табл. 2).

Таким образом, ОПП в терапевтической практике определяется как повышение креатинина сыворотки крови (SCr) на $\geq 26,5$ мкмоль/л в течение 48 часов; повышение SCr более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или объем мочи $< 0,5$ мл/кг/час за 6 часов [7].

С 2007 г. принята модифицированная детская шкала — rRIFLE, необходимая для определения сроков нача-

Таблица 4

Стадии острого почечного повреждения по AKIN (2007)		
Стадии	Критерии, основанные на SCr	Критерии, основанные на объеме мочи
1	↑ SCr на ≥ 26 мкмоль/л или от 150% до 200% (в 1,5–2 раза) от базового	$< 0,5$ мл/кг/час в течение более чем 6 часов
2	↑ SCr более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базового	$< 0,5$ мл/кг/час в течение более чем 12 часов
3	↑ SCr более чем на 300% (более чем в 3 раза) от базового или SCr ≥ 350 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	$< 0,3$ мл/кг/час в течение 24 ч или анурия в течение 12 часов

Таблица 5

Острое повреждение почек по критериям KDIGO		
Стадия	Креатинин сыворотки	Диурез
1	↑ в 1,5–1,9 раз по сравнению с исходным или $> 0,3$ мг/дл	$< 0,5$ мл/кг/час за 6–12 часов
2	↑ в 2,0–2,9 раз по сравнению с исходным или $> 0,3$ мг/дл	$< 0,5$ мл/кг/час > 12 часов
3	↑ в 3 раза от исходного. Повышение креатинина > 4 мг/дл. Начало ЗПТ. Для больных < 18 лет — СКФ < 35 мл/мин/1,73 м ²	$< 0,3$ мл/кг/час > 24 часов или анурия > 12 часов

ла заместительной почечной терапии (ЗПТ) (табл. 3) [14–16]. Она учитывает для выделения стадий ОПП в детском возрасте степень снижения СКФ и диуреза.

В 2007 г. сообществом экспертов различных специальностей — AKIN, проводивших дальнейшую разработку проблемы ОПП, была предложена система стратификации тяжести ОПП, представляющая собой модификацию системы RIFLE для повышения ее чувствительности (табл. 4) [19].

Данная система, основанная на изменениях SCr и/или объема мочи, во многом близка к системе RIFLE, но все же отличается от нее по ряду признаков. Классы L и E по системе RIFLE выведены из данной классификации и рассматриваются как исходы острого повреждения почек. В то же время категория R в системе RIFLE, по сути, совпадает с критериями диагноза 1-й стадии ОПП в системе AKIN, а классы I и F по RIFLE — соответствуют стадиям 2 и 3 по AKIN.

В 2012 г. подкомитет Международной организации по улучшению глобальных результатов лечения заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) по ОПП определил стадии ОПП (табл. 5) [20]. Это унифицированное определение, основанное на шкале RIFLE и шкале AKIN. Эти критерии использовались ранее и были выверены, также как шкала RIFLE, адаптированная для детей (p RIFLE) [21].

Критерии, используемые в этом определении, применялись и ранее, но к ним добавлены два новых — СКФ менее 35 мл/мин для пациентов моложе 18 лет и начало заместительной терапии (ЗПТ) в момент максимального выраженного ОПП [22].

Создание универсальной схемы стадий ОПП заключается в точности определения, стандартизации для сравнения при клинических и эпидемиологических исследованиях и определении корреляций между ОПП и исходом болезни (летальный исход, необходимость диализа) [23]. Исходом острого повреждения почек различной этиологии может быть выздоровление, выздоровление с дефектом (развитие хронической болезни почек) или безвозвратная потеря органа с развитием терминальной почечной недостаточности. Поражение почек у детей и подростков с пероральными отравлениями имеет различное течение и исход в зависимости от стадии ОПП [24, 25].

Хотя повышение SCr является основным критерием диагностики ОПП, при опоре только на уровень креатинина частота ОПП может сильно недооцениваться [26, 27]. Все это предопределяет необходимость выявления ОПП на начальных стадиях, а также формирование групп риска по развитию ОПП на основании изучения факторов риска повреждения почечной ткани и маркеров острого повреждения почек. В настоящее время для детей, перенесших пероральные отравления химическими веществами, становится

крайне актуальной задачей ранней диагностики ОПП с целью профилактики ХПБ и предотвращения развития хронической почечной недостаточности (ХПН).

Целью настоящей работы было установить характер нарушений функции почек и определить диагностическую значимость наличия маркеров острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии.

Материалы и методы исследования

На предварительном этапе нами был проведен анализ 500 архивных историй болезни детей, находившихся на лечении в отделении токсикологии ДГКБ № 13 им. Н.Ф.Филозова за период с 1990 по 2014 г. и перенесших отравления средней и тяжелой степени тяжести различными химическими веществами. В ходе анализа было установлено, что для детей младшего возраста (от 1 до 3 лет) характерны случайные отравления прижигающими ядами (уксусная эссенция, жидкости для розжига, моющие средства), назальными деконгестантами и реже другими веществами (гипотензивные средства, психотропные и др.). У детей старшего возраста преимущественно обнаруживаются отравления алкоголем, психотропными препаратами, НПВС, спазмолитиками, снотворными, транквилизаторами и др., а также — комбинированные отравления (часто преднамеренные).

Для отравлений уксусной эссенцией характерен ожог желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, выраженные изменения свойств крови, нарушение глотания, выраженное слюнотечение, выраженный болевой синдром. Поражение почек обусловлено острым гемоглобинурийным нефрозом. У больных отмечалось изменение окраски мочи, протеинурия, эритроцитурия, глюкозурия, дисметаболические нарушения в виде кристаллурии, оксалурии. УЗИ почек показывало отечность и недифференцированность паренхимы, «смазанность» кортикомедуллярной дифференцировки, по данным доплерографии сосудов почек — повышение индекса резистентности (IR).

Для отравлений вазоконстрикторами характерно снижение артериального давления (АД), брадикардия, бледность кожных покровов, угнетение центральной нервной системы (ЦНС),

сонливость, снижение температуры тела, потливость. ОПП было вызвано ишемией сосудов почек (вследствие спазма).

Для пероральных отравлений НПВС характерны: боли в животе, тошнота, рвота (с кровью и без), тремор в конечностях, по данным УЗИ — гиперэхогенность паренхимы почек, энзимурия (повышение щелочной фосфатазы — ЩФ и гамма-глутамилтрансферазы — ГГТ).

Характерные особенности при отравлении барбитуратами и психотропными средствами: угнетение ЦНС, снижение АД, брадикардия, нарушение функций центра терморегуляции, снижение диуреза, протеинурия, эритроцитурия, по данным УЗИ почек утолщение, повышение эхогенности паренхимы, часто снижение СКФ.

В целом у 80% детей обнаруживались проявления метаболических нарушений в виде кристаллурии, фосфатурии, трипельфосфатурии, уратурии. В 60% случаев регистрировались клубочковые нарушения в виде протеинурии, у 10% пациентов фиксировались проявления канальцевых нарушений в виде глюкозурии.

Оценивая ретроспективно данные обследования, можно предположить, что у большинства пациентов, перенесших отравления химической этиологии, имело место острое повреждение почек в той или иной степени. Наибольшие изменения были выявлены у детей с отравлением уксусной эссенцией, НПВС, барбитуратами, вазоконстрикторами, продуктами горения.

На основном этапе исследования обследовано 120 пациентов в возрасте от 1 года до 16 лет, госпитализированных в отделение токсикологии ДГКБ № 13 им. Н.Ф.Филатова (главный врач — д.м.н., проф. Чубарова А.И.) за период с сентября 2015 по октябрь 2016 г. с различными отравлениями химической этиологии: отравление нейролептиками (30), НПВС (27), уксусной эссенцией (18), гипотензивными препаратами (12), феназепамом (9), алкоголем (6), деконгестантами (6), продуктами горения (3). Помимо общепринятого рутинного обследования (общий анализ мочи, клинический анализ крови, биохимический анализ мочи и крови, расчет СКФ, оценка кислотно-щелочного состава (КЩС), коагулограмма), детям проводилось УЗИ с доплерографией сосудов почек, у части детей — опре-

деление ферментурии. Всем больным исследовался уровень в моче маркеров повреждения почек — молекулы почечного повреждения (KIM-1), липокалина-2 (NGAL) и цистатина С.

Исследование проводилось на наборах для количественного определения человеческого цистатина С в образцах сыворотки, плазмы, мочи и спинномозговой жидкости методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 0,25–10000 нг/мл. Чувствительность: 0,25 нг/мл; наборы для количественного определения человеческого липокалина-2 в образцах плазмы, мочи, культуральной среды методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 0,4–100 нг/мл. Чувствительность: 0,4 нг/мл, а также наборы Human TIM-1/KIM-1/HAVCR Quantikine ELISA Kit, предназначенные для количественного определения человеческой молекулы повреждения почек-1 в образцах мочи методом иммуноферментного анализа. Диапазон измерения: 0,046–10 нг/мл. Аналитическая чувствительность: 0,046 нг/мл. Исследования проводились в лаборатории научного центра онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр» Минздрава России им. Н.Н.Блохина. Для установления уровня маркеров острого повреждения почек в норме, была обследована группа условно здоровых детей в составе 40 человек, проходивших диспансеризацию в КДЦ ДГКБ № 13 им. Н.Ф.Филатова, не имеющих соматической патологии.

Критерии формирования исследуемых групп: по степени тяжести отравлений (среднетяжелая и тяжелая); по характеру отравлений (отравляющий агент); по степени снижения диуреза: < 0,5 мл/кг/час за 16 часов (Injury по шкале RIFLE); < 0,3 мл/кг/час за 24 часа или анурия в течение 12 часов (Failure по шкале RIFLE); по наличию мочевого синдрома (протеинурия, глюкозурия, эритроцитурия); по наличию и степени выраженности изменений по данным УЗИ и доплерографии сосудов почек (гиперэхогенность, отечность паренхимы, повышение IR). В качестве контрольной группы по содержанию маркеров ОПП в моче были обследованы 40 человек, проходивших диспансеризацию в КДЦ ДГКБ № 13 им. Н.Ф.Филатова и не имеющих соматической патологии.

Выбор маркеров для диагностики ОПП был обоснован свойствами данных веществ, неоднократно отражен-

ными в литературе. KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1, молекула повреждения почек) — трансмембранный гликопротеид с м.м. 90 кДа. Молекулы KIM-1 не обнаруживаются в нормальных тканях почки, но экспрессируются на очень высоком уровне в клетках проксимальных канальцев после их ишемического или токсического повреждения; при этом увеличение сывороточной концентрации KIM-1 опережает рост уровня мочевины и креатинина. Концентрация KIM-1 в моче увеличивается даже при небольшом повреждении почек (включая действие нефротоксических веществ), что позволяет проводить раннюю диагностику ОПП. KIM-1 считается перспективным для ранней диагностики острой почечной недостаточности (ОПН). У пациентов с установленным ОПП рост уровня KIM-1 в моче позволяет предсказать развитие неблагоприятных клинических исходов, включая потребность в диализе и смертность. Кроме того, мочевиная концентрация KIM-1 увеличивается при ряде хронических заболеваний почек. Уровень KIM-1 во взятых образцах мочи достаточно стабилен; его исследование не требует проведения экспресс-процедур [28–30].

NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиной нейтрофилов) — белок с молекулярной массой 25 кДа, образующийся во всех клетках организма; его синтез возрастает при попадании клеток в «стрессовые» условия. Вероятная биологическая значимость NGAL состоит в связывании ионов железа и торможении размножения микроорганизмов в очаге повреждения, угнетении процессов апоптоза и стимуляции пролиферативного и репаративного ответа клеток. Из плазмы крови NGAL свободно фильтруется в клубочках почек, а далее в значительной степени реабсорбируется клетками проксимальных канальцев путем эндоцитоза и расщепляется. В связи с этим экскреция с мочой плазменного NGAL может иметь место только при повреждении проксимальных канальцев почки, ведущем к снижению реабсорбции липокалина и, что важнее, увеличению синтеза NGAL в клетках самих канальцев. Кроме того, при ОПП обнаружена экспрессия мРНК NGAL в дистальных отделах нефрона — в восходящей ветви петли Генле и собирательных трубочках, а также в отдаленных органах. Ген NGAL в клетках почек один

Таблица 6

Уровень маркеров острого повреждения почек в моче у детей с пероральными отравлениями химической этиологии

Группа отравлений и количество детей в группе (120 больных)	Цистатин С, нг/мл (диапазон значений в группе)	NGAL, нг/мл (диапазон значений в группе)	KIM-1, пг/мл (диапазон значений в группе)
Алкоголь (6 человек)	8,4–26,9	0,79–2,5	49–59
Прижигающие яды (9 человек)	4,2–4,5	0,83–1,75	47–981
Нейролептики (30 человек)	4,1–36,8	0,8–39,78	40–144
Продукты горения (3 человека)	60,6	1,28	443
Фенозепам (9 человек)	4,2–4,3	0,8–1,22	45–110
НПВС (27 человек)	4,1–71,8	1,04–84,95	38–1166
Сосудосуживающие средства (6 человек)	4,3–5,0	0,88–5,0	51–111
Уксусная эссенция (18 человек)	4,2–70	0,83–9,24	41–711
Гипотензивные средства (12 человек)	4,2–5,5	0,8–2,4	43–69
Нормы (40 человек)	11,5–85,1	0,94–32,14	84–326

из наиболее активируемых вскоре после острой травмы, ишемического или токсического повреждения органа [31, 32].

Уровень NGAL в моче и сыворотке крови коррелирует с уровнем креатинина крови и данными гистологического анализа изменений почечных структур у пациентов с ОПН. Так, концентрация NGAL в моче у пациентов с прerenальной ОПН оказывается существенно выше, чем у пациентов без ОПН, несмотря на отсутствие гистологических признаков структурных повреждений канальцев. Тяжелая форма ОПН ассоциирована с диффузным повреждением почечных канальцев (некроз), и маркеры повреждения дистальных почечных канальцев (NGAL и глутатион-S-трансфераза) могут быть информативными для обнаружения и этого вида патологии. У некоторых пациентов при нормальном плазменном уровне креатинина рост концентрации NGAL способен указывать на субклиническое ОПП и быть индикатором повышенного риска неблагоприятного исхода. Примерно у 20% больных с ранним повышением концентрации NGAL вообще не отмечается роста уровня креатинина. Важно отметить, что в этой подгруппе «NGAL-позитивных, креатинин-негативных» пациентов существенно увеличен риск неблагоприятных клинических исходов, включая смертность от всех причин, потребность в диализе, продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и длительность госпитализации в целом.

NGAL мочи также рассматривается в качестве маркера ХБП и ее тяжести.

При ХБП/ХПН повышение уровня NGAL в моче достоверно коррелирует с ростом концентрации сывороточного креатинина, степенью снижения СКФ и выраженностью протеинурии [33–35].

Цистатин С — негликозилированный белок, относится к семейству ингибиторов цистеиновых протеиназ, идентичен пост-гаммаглобулину; впервые идентифицирован у пациентов с почечной недостаточностью как белок спинномозговой жидкости и мочи. Цистатин С относят к группе биомаркеров острого повреждения почек, но он не является непосредственно маркером паренхиматозного повреждения, а отражает изменения скорости клубочковой фильтрации. Цистатин С на сегодняшний день признан мировым медицинским сообществом как самый точный эндогенный маркер скорости клубочковой фильтрации [36]. Цистатин С по своим диагностическим характеристикам значительно превосходит креатинин, практически не зависит ни от мышечной массы, ни от возраста ребенка. Однако широкому внедрению этого параметра в практику может воспрепятствовать высокая стоимость тест-систем, используемых для его измерения [37].

В современных условиях цистатин С определяется в биологическом материале тремя основными методами: иммуноферментным (ELISA), иммунотурбидиметрическим (PETIA) и иммунонефелометрическим (PENIA). Метод ELISA имеет преимущество при измерении низких концентраций данного биомаркера [38].

Таким образом, в настоящее время цистатин С рассматривается как достоверный показатель для оценки фильтрационной функции почек. В современной литературе продолжает дискутироваться вопрос о правомочности рассмотрения его в качестве наиболее раннего маркера по сравнению с другими методами определения почечных функций [39]. Цистатин С является белком, который с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра; свободно фильтруется через клубочковую мембрану; полностью метаболизируется в почках; не секретируется проксимальными почечными канальцами. Ингибиторная активность цистатина С жизненно необходима для регуляции нормальных физиологических процессов путем ингибирования активностей протеиназ, которые и являются специфическими мишенями его действия. Будучи ингибитором цистеиновых протеиназ, он блокирует их активность и тем самым осуществляемую ими деградацию [40].

Результаты проведенного обследования представлены в табл. 6.

Концентрация маркеров ОПП в моче варьировала в зависимости от степени тяжести отравления и характера отравляющего агента. Ни у одного из обследованных больных не было зафиксировано повышения креатинина сыворотки. Однако при этом у 14 больных (11,6%) была зафиксирована концентрация NGAL в моче, превышающая максимальные значения у детей группы контроля, а у 15 (12,5%) — имело место превышение концентрации KIM-1. Уровень цистатина С в моче у детей с отравлениями в большинстве случаев (79 человек) был ниже минимальных значений в контрольной группе и ни в одном случае не превышал максимальный уровень в контроле. Возможно, что такая высокая частота снижения экскреции цистатина С мочой могла явиться «зеркальным отражением» его повышенного уровня в сыворотке крови. В таком случае нельзя исключить, что диагностическую роль как маркер ОПП может сыграть как раз низкий уровень экскреции с мочой цистатина С. Однако на основании данных настоящего исследования, где не проводилось параллельное определение концентрации цистатина С в сыворотке, делать подобное заключение было бы преждевременным.

По результатам проведенного исследования установлено, что наиболее

информативными маркерами для оценки наличия и степени выраженности ОПП у больных с пероральными отравлениями химической этиологии являются уровень NGAL и KIM-1 в моче. Значительное увеличение титра маркеров ОПП наблюдается у детей с отравлениями НПВС, нейролептическими препаратами, отравлениями прижигающими ядами, уксусной эссенцией, т.е. в тех группах, что при ретроспективном анализе показывали высокую частоту поражения почек.

В качестве примера представляется история болезни ребенка Арины Ш., 1 года 1 мес жизни, поступившей в отделение токсикологии ДГКБ № 13 им. Н.Ф.Филатова с диагнозом: «Отравление уксусной эссенцией тяжелой степени». При поступлении в отделение отмечалось тяжелое состояние ребенка, нарушение дыхания, находилась на ИВЛ. Наблюдался выраженный химический ожог ротоглотки, верхних дыхательных путей, верхних отделов желудочно-кишечного тракта, кожных покровов (передняя поверхность грудной клетки — 10%).

Результаты исследований:

- В клиническом анализе крови: Нб — 80 г/л, нейтрофильный сдвиг влево, СОЭ 35 мм/ч.
- КЩС: рН — 7,45; pCO_2 — 43,6; Нб — 82 г/л; Нt — 25%.
- В общем анализе мочи: эритроциты 23 в п/зр, белок 0,9 г/л.
- УЗИ почек: ПП 62,8 × 28,6 мм, ЛП 65,9 × 26,7 мм, паренхима справа 13 мм, слева 9 мм. Кортикомедулярная дифференцировка сохранена, эктогенность коркового слоя диффузно повышена.
- Рентгенография грудной клетки — усиление сосудистого рисунка, субсегментарный ателектаз в верхней доле слева.
- ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС 150–160 уд. в мин.
- Олигурия.
- В биохимическом анализе крови — отсутствие азотемии: креатинин — 38 мкмоль/л, мочевины — 5,8 ммоль/л.
- СКФ по формуле Шварца 105,2 мл/мин.

В конце первых суток от начала заболевания у ребенка были исследованы маркеры ОПП в моче:

- KIM-1 — 1166 пг/мл (средние референсные значения 84–326 пг/мл).
- Липокалин-2 — 58,42 нг/мл (средние референсные значения 0,94–32,14 нг/мл).

- Цистатин С — 60,6 нг/мл (средние референсные значения 11,5–85,1 нг/мл).

Ребенок получал инфузионную, антибактериальную, симптоматическую терапию.

После установления у ребенка острого повреждения почек, в лечение были добавлены энерготропные и ангиопротекторные средства на 30 дней.

При наблюдении в катамнезе через месяц после выписки из стационара были исследованы повторно маркеры ОПП в моче:

- KIM-1 — 524 пг/мл (средние референсные значения 84–326 пг/мл).
- Липокалин-2 — 35,7 нг/мл (средние референсные значения 0,94–32,14 нг/мл).
- Цистатин С — 53,6 нг/мл (средние референсные значения 11,5–85,1 нг/мл).

Следовательно, на фоне раннего установления диагноза острого повреждения почек — в начале вторых суток от начала заболевания (отравление уксусной эссенцией тяжелой степени) еще до появления азотемии, что способствовало своевременной коррекции терапии, маркеры ОПП, а именно молекула почечного повреждения и липокалин-2, через месяц снизились более чем в 2 и 1,5 раза соответственно.

Заключение и обсуждение полученных результатов

Таким образом, в настоящее время ОПП играет ведущую роль в развитии нарушений функции почек у детей различных возрастных групп. Одной из причин, приводящих к развитию ОПП у детей, являются пероральные отравления химической этиологии. Вследствие недостаточного развития ранней диагностики, наличие и степень выраженности ОПП остаются недооцененными, и дети своевременно не получают необходимого лечения. В связи с поздней диагностикой в дальнейшем данная группа больных подвергается высокому риску формирования хронической болезни почек.

На современном этапе самыми современными методами диагностики ОПП целесообразно считать исследование специфических маркеров острого повреждения почек (цистатин С, липокалин-2, KIM-1). Преимущество данных методов заключается в четкой зависимости выявления и титра вышеуказанных маркеров с наличием и степенью выраженности нарушений функции почек.

Ранее считалось, что у пациентов, которые выздоравливают после ОПП, не остается никаких последствий в отношении их функции, однако последние популяционные исследования показывают, что это не совсем так. Установлено, что у пациентов, перенесших ОПП, оказывается более высоким риск развития ХПН. Выделение таких пациентов является важной медицинской задачей, так как для них в настоящее время имеются возможности для оказания реальной помощи и снижения частоты неблагоприятных медицинских последствий. Однако стандартные «почечные» маркеры в большинстве своем малочувствительны и неспецифичны для выявления ранних стадий ОПП, что ограничивает возможности диагностики и лечения и может утяжелить исход заболевания [41].

Учитывая вышеизложенное, часто возникающую патологию со стороны почек вследствие пероральных отравлений химическими веществами, становится крайне актуальной задача ранней диагностики ОПП и ОПН с использованием современных маркеров острого повреждения почек, наиболее показательными из которых являются KIM-1, липокалин-2 и цистатин С.

Согласно проведенному нами исследованию, быстрее всего реагировали на начало патологического процесса в почках, а также восстанавливались после терапии ОПП такие маркеры, как липокалин-2 и KIM-1, исследуемые в моче на первые сутки отравления различными препаратами химической этиологии, поступившими в организм перорально, а также — через месяц после лечения. По-видимому, недостаточное повышение уровня цистатина С объясняется тем, что он также исследовался в моче, а более показательны его изменения при исследовании в сыворотке крови, но данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Подводя итог, необходимо отметить, что развитие острого повреждения почек является следствием отравления практически любым химическим веществом, в особенности обладающим прямым нефротоксическим действием. Неблагоприятные факторы, развивающиеся в ответ на токсическое воздействие при отравлении, а именно нарушение гомеостаза в организме, нарушение регионального кровообращения в почках и печени, нарушение водно-электролитного баланса и т.п.,

усугубляют и повышают риск развития ОПП. Важно иметь настороженность по развитию ОПП у больных, перенесших отравления химическими веществами. Безусловно, ранняя диагностика с использованием современных маркеров повреждения почек и вовремя начатая терапия способствуют профилактике развития ХПН и более полному и быстрому восстановлению функций почек. ■

Литература

- Смирнов А. В., Каюков И. Г., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы // Нефрология. 2014; 18 (2): 8–24.
- Ricci Z., Ronco C. Kidney Diseases beyond Nephrology: intensive care // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. V. 23. P. 1–7.
- Hack C. E., Zeerleder S. The endothelium in sepsis: Sours of and a target for inflammation // Crit Care Med. 2001. Vol. 29 (Suppl). P. S21–S27.
- Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Клиническая токсикология. Учебник, 4-е изд. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 576 с.
- Чемоданова М. А. Частота и характер поражения почек при отравлениях у детей и подростков. Автореф. дис. ... к.м.н. СПб, 2012. 24 с.
- Батюшин М. М., Мационис А. Э., Повилайтите П. Е., Дмитриева О. В., Терентьев В. П. Клинико-морфологический анализ лекарственных поражений почек при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11, № 1. С. 44–49.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury Kidney International supplements. Vol. 2, issue 1, March 2012. P. 14–15.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification. AJKD 2002; 39: 2: Suppl. 1: 1–266.
- Hui-Stickle S., Brewer E. D., Goldstein S. L. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001 // Am. J. Kidney Dis. 2005, 45. P. 96–101.
- Perazella M. A. Renal vulnerability to drug toxicity // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009, 4. P. 1275–1283.
- Kane-Gill S. L., Goldstein S. L. Drug-induced acute kidney injury: «enough hut not too much» // J. Intensive Care Med. 2014, 31. P. 164–176.
- Joyce E. L., Kane-Gill S. L., Fuhrman D. Y., Kellum J. A. Drug-induced acute kidney injury: who's at risk? // Pediatric Nephrology. 2017, Vol. 32, № 1. P. 58–67.
- Rahman M., Shad F., Smith M. C. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management // Am Fam Physician. 2012, Oct 1; 86 (7): 631–639.
- Kellum J. A., Bellomo R., Ronco C. Definition and classification of acute kidney injury // Nephron Clin Pract. 2008; 109 (4): c182–187. Epub 2008 Sep 18.
- Kellum J. A., Bellomo R., Ronco C. The concept of acute kidney injury and the RIFLE criteria // Contrib Nephrol. 2007; 156: 10–6.
- Plötz F. B., Bouma A. B., van Wijk J. A., Kneyber M. C., Bökenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria // Intensive Care Med. 2008 Sep; 34 (9): 1713–1717. Epub 2008 Jun 3.
- Иванов Д. Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей // Нефрология. 2006; 10: 3: 100–126.
- Смирнов А. В., Есаян А. М., Каюков И. Г., Кучер А. Г. Концепция хронической болезни почек в педиатрии // Нефрология. 2005, Т. 7, № 3, с. 7–11.
- Зверев Д. В., Эмирова Х. М., Абасеева Т. Ю. Острая почечная недостаточность. В кн.: Детская нефрология. Рук-во для врачей, 3-е изд. / Под ред. М. С. Игнатовой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. С. 542–561.
- Section 2: AKI Definition // Kidney Int Suppl. 2011. 2. P. 19–36.
- Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L. L. et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury // Kidney Int. 2007, 71. P. 1028–1035.
- Levi T. M., de Souza S. P., de Magalhaes J. G. et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients // Rev Bras Ter Intensiva. 2014, 25. P. 290–296.
- Kellum J. A. Diagnostic criteria for acute kidney injury: present and future // Crit Care Clin. 2015, 31. P. 621–632.
- Perez Gomez J. M., Belzunegui Otano T. Voluntary acute drug poisoning in the health unit Navarra I, in 1989. Descriptive epidemiologic study // Rev Sanid Hig Publica (Madr). 1990. Vol. 64. № 7–8. P. 401–414.
- Mutlu M., Cansu A., Karakas T., Kalyoncu M., Erduran E. Pattern of pediatric poisoning in the east Karadeniz region between 2002 and 2006: increased suicide poisoning // Hum Exp Toxicol. 2010. Vol. 29. № 2. P. 131–136.
- Siew E. D., Basu R. K., Wunsch H. et al. Optimizing administrative datasets to examine acute kidney injury in the era of big data: workgroup statement from the 15 (th) ADQI Consensus Conference // Can J Kidney Dis. 2016, 3. P. 12.
- Schaffzin J. K., Dodd C. N., Nguyen H. et al. Administrative data misclassifies and fails to identify nephrotoxin-associated examine acute kidney injury in hospitalized children // Hosp Pediatr. 2014, 4. P. 159–166.
- Ichimura T., Asseldonk E. J., Humphreys B. D. et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells // J. Clin. Invest. 2008. Vol. 118. P. 1657–1668.
- Ozer J. S., Dieterle F., Troth S. et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function // Nat. Biotechnol. 2010. Vol. 28. P. 486–494.
- Bagshaw S. M., Bellow R. Early diagnosis of acute kidney injury // Current Opinion in critical Care. 2007. Vol. 13. P. 638–644.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2008. Vol. 68. P. 89–94.
- McIlroy D. R., Wagener G., Lee H. T. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on Diagnostic Performance // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. P. 211–219.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2008. Vol. 68. P. 89–94.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury // Biomark. Med. 2010 April. Vol. 4 (2). P. 265–280.
- Ozer J. S., Dieterle F., Troth S. et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function // Nat. Biotechnol. 2010. Vol. 28. P. 486–494.
- Waring W. S., Moonie A. Earlier recognition of nephrotoxicity using novel biomarkers of acute kidney injury // Clin. Toxicol. 2011 Oct. Vol. 49 (8). P. 720–728.
- Plotz F. B., Bouma A. B., van Wijk J. A., Kneyber M. C., Bokenkamp A. Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria // Intensive Care Med. 2008. Vol. 34. P. 1713–1717.
- Fletcher J. T., Graf N., Scarman A., Saleh H., Alexander S. I. Nephrotoxicity with cyclooxygenase 2 inhibitor use in children // Pediatr Nephrol. 2006. Vol. 21. № 12. P. 1893–1897.
- Bonventre J. V., Vaidya V. S., Schmolander R. et al. Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity // Nat. Biotechnol. 2010. Vol. 28. P. 436–440.
- Knight; Verhave J. C., Spiegelman D. et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement // Kidney Int. 2004; 65. P. 1416–1421.
- Heung M., Chawla L. S. Predicting progression to chronic kidney disease after recovery from acute kidney injury // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2012, Nov., 21 (6), p. 628–634.

Причины острого повреждения почек*

Таблица

ОПП	Механизм	Клинические примеры
Преренальное	Дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК)	Обезвоживание на фоне рвоты, ожогов. Массивные кровопотери. Использование диуретиков
	Нарушение гемодинамики	Шок, сепсис, сердечная недостаточность
	Интраклубочковая вазоконстрикция	Стеноз почечной артерии, применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), циклоспорина
	Кардиоренальный и гепаторенальный синдром	
Ренальное	Гломерулярный	Гломерулонефрит
	Внутритканевой	Инфекции (бактерии, грибы, вирусы). Системные заболевания. Лекарственные препараты (НПВС, сульфаниламиды, антибиотики)
	Тубулярный	Длительная ишемия различного генеза. Гемолиз. Синдром лизиса опухоли. Лекарственные препараты (аминогликозиды, метотрексат, контрастные вещества)
	Сосудистый	Тромбоз почечных вен и артерий. Инфаркт почки
Постренальное	Интраклубочковая обструкция	Мочекаменная болезнь почек, гифы грибов, опухоли
	Экстраклубочковая обструкция	Врожденные аномалии развития мочевой системы (ВАРМС)

* О. Л. Чугунова, С. Б. Амеергулова, Л. А. Коваленко, Г. Н. Суходолова, О. И. Ярошевская, М. Б. Бояджян. Развитие острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии // Лечащий Врач. 2017. № 6.

Критерии стратификации тяжести острого повреждения почек в соответствии с RIFLE-критериями (2002)*

Таблица

Стадия	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	↑ SCr* в 1,5 раза или ↓ СКФ** на 25%	< 0,5 мл/кг/час ≥ 6 часов
Повреждение	↑ SCr в 2 раза или ↓ СКФ на 50%	< 0,5 мл/кг/час ≥ 12 часов
Недостаточность	↑ SCr в 3 раза, или ↓ СКФ на 75%, или SCr ≥ 354 мкмоль/л с нарастанием не менее 44,2 мкмоль/л	< 0,3 мл/кг/час ≥ 24 часов или анурия ≥ 12 часов
Потеря почечной функции	Стойкая острая почечная недостаточность (ОПН); полная потеря почечной функции > 4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	Терминальная хроническая почечная недостаточность (тХПН) > 3 мес	

Примечание. SCr* — креатинин сыворотки крови; СКФ** — скорость клубочковой фильтрации.

* О. Л. Чугунова, С. Б. Амеергулова, Л. А. Коваленко, Г. Н. Суходолова, О. И. Ярошевская, М. Б. Бояджян. Развитие острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии // Лечащий Врач. 2017. № 6.

Критерии стратификации тяжести острого повреждения почек в соответствии с pRIFLE (2007)*

Таблица

Стадия	Критерии по клубочковой фильтрации	Критерии по диурезу
Риск	Снижение СКФ* на 25%	< 0,5 мл/кг/час × 8 часов
Повреждение	Снижение СКФ на 50%	< 0,5 мл/кг/час × 16 часов
Недостаточность	Снижение СКФ на 75% или ↓ СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²	< 0,3 мл/кг/час × 24 часов или анурия в течение 12 часов
Потеря почечной функции	Стойкая ОПН; полная потеря почечной функции > 4 недель	
Терминальная почечная недостаточность	тХПН > 3 месяцев	

Примечание. * Скорость клубочковой фильтрации рассчитывается по формуле Шварца.

Формула Шварца для определения СКФ у детей: $СКФ (мл/мин/1,73 м^2) = K \times \text{рост (см)} / 88,4 / \text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}$, где K = 0,45 для детей от 4-месячного возраста до 2 лет; K = 0,55 для мальчиков 2–13 лет, девочек 2–16 лет; K = 0,7 для мальчиков-подростков 13–16 лет [17, 18].

* О. Л. Чугунова, С. Б. Амеергулова, Л. А. Коваленко, Г. Н. Суходолова, О. И. Ярошевская, М. Б. Бояджян. Развитие острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии // Лечащий Врач. 2017. № 6.

Стадии острого почечного повреждения по AKIN (2007)*

Таблица

Стадии	Критерии, основанные на SCr	Критерии, основанные на объеме мочи
1	↑ SCr на ≥ 26 мкмоль/л или от 150% до 200% (в 1,5–2 раза) от базового	< 0,5 мл/кг/час в течение более чем 6 часов
2	↑ SCr более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее чем в 3 раза) от базового	< 0,5 мл/кг/час в течение более чем 12 часов
3	↑ SCr более чем на 300% (более чем в 3 раза) от базового или SCr ≥ 350 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	< 0,3 мл/кг/час в течение 24 ч или анурия в течение 12 часов

* О. Л. Чугунова, С. Б. Амеергулова, Л. А. Коваленко, Г. Н. Суходолова, О. И. Ярошевская, М. Б. Бояджян. Развитие острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии // Лечащий Врач. 2017. № 6.

Острое повреждение почек по критериям KDIGO*

Таблица

Стадия	Креатинин сыворотки	Диурез
1	↑ в 1,5–1,9 раз по сравнению с исходным или > 0,3 мг/дл	< 0,5 мл/кг/час за 6–12 часов
2	↑ в 2,0–2,9 раз по сравнению с исходным или > 0,3 мг/дл	< 0,5 мл/кг/час > 12 часов
3	↑ в 3 раза от исходного. Повышение креатинина > 4 мг/дл. Начало ЗПТ. Для больных < 18 лет — СКФ < 35 мл/мин/1,73 м ²	< 0,3 мл/кг/час > 24 часов или анурия > 12 часов

* О. Л. Чугунова, С. Б. Амеергулова, Л. А. Коваленко, Г. Н. Суходолова, О. И. Ярошевская, М. Б. Бояджян. Развитие острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии // Лечащий Врач. 2017. № 6.

Возможности нутритивной коррекции гипергликемии при остром инфаркте миокарда

О. В. Алексеенко¹

В. М. Луфт, доктор медицинских наук, профессор

ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, Санкт-Петербург

Резюме. Изучена возможность и эффективность применения энтеральной питательной смеси методом сиппинга с целью ранней коррекции гипергликемии у больных с острым инфарктом миокарда.

Ключевые слова: гипергликемия, инфаркт миокарда, нутритивная терапия.

Abstract. The possibility and efficacy of enteral nutritional formula by sipping method for early correction of hyperglycemia in patients with acute myocardial infarction were studied.

Keywords: hyperglycemia, myocardial infarction, nutritional therapy.

Гипергликемия (ГГ) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) является широко распространенным явлением и отмечается по данным различных наблюдений у 25–50% госпитализированных больных [1–3]. При этом большинство исследователей рассматривают ГГ как дополнительный фактор риска вероятных осложнений и неблагоприятного течения ОИМ [4–6]. До настоящего времени нет однозначного мнения, является ли ГГ непосредственной причиной неблагоприятных исходов ОИМ или маркером остроты процесса, оставаясь предиктором отдаленной летальности независимо от типа реперфузионной терапии [1, 4]. В литературе приводятся различные данные о структуре выявленных причин гипергликемии у больных с ОИМ: ранее имевший место сахарный диабет (СД) 2-го типа наблюдается у 8–23%, впервые выявленный СД 2-го типа у 11–22%, предиабет до 42% и стрессорная гипергликемия до 40% пациентов [8–10].

Следует отметить, что до настоящего времени продолжается дискуссия по целевому диапазону гликемии

у больных с ОИМ [11–15]. Согласно принятым алгоритмам специализированной медицинской помощи, оказываемой больным с ОИМ при наличии у них ГГ, рекомендуемый диапазон гликемии должен находиться в пределах 6,5–7,8 ммоль/л [16]. При этом отмечается, что при наличии организационных, медицинских и социальных факторов, препятствующих достижению строгого контроля гликемии, допустимо ее периодическое повышение до 10,0 ммоль/л [16].

Общепризнано, что наиболее оптимальным методом быстрого и управляемого достижения компенсации нарушенного углеводного обмена является непрерывная внутривенная инфузия инсулина (НВИИ) короткого действия с одновременным введением в зависимости от уровня гликемии и объема вводимой жидкости растворов 5–10% глюкозы. При гликемии > 14 ммоль/л глюкоза не вводится. НВИИ и глюкозы проводится на фоне ежечасного определения гликемии (после стабилизации гликемии — каждые 2 часа) [16].

Больные СД с ОИМ без нарушений сознания, гемодинамики и осложненного течения диабета, способные самостоятельно принимать пищу, могут находиться на подкожном введении инсулина по интенсифицированной

схеме, при условии, если она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии [16]. У пациентов с СД 2-го типа допустим с определенными ограничениями пероральный прием препаратов. При этом тиазолидиндионы и бигуаниды (метформин) при развитии ОИМ должны быть немедленно отменены. Метформин противопоказан любым больным СД с острым коронарным синдромом (ОКС) из-за вероятности развития лактатацидоза вследствие имеющейся тканевой гипоксии и недостаточно изученного влияния на ранние клинические исходы ОИМ.

При низком риске смерти от ОИМ (согласно прогностическим шкалам оценки риска при ОКС: шкала TIMI II — для ОИМ с подъемом ST, шкалы TIMI I, GRACE — для ОИМ без подъема ST) у больных с СД 2-го типа [17] допустима пероральная сахароснижающая терапия (ПСТ) препаратами сульфанилмочевины или глизидами при условии, что она позволяет поддерживать целевой диапазон гликемии и избегать гипогликемии [16].

В настоящее время одним из направлений коррекции гипергликемии, наблюдающейся при неотложных состояниях у различных категорий больных, является применение специализированных метаболически

¹ Контактная информация:
noch13@mail.ru

направленных энтеральных питательных смесей типа «Диабет», основными особенностями которых являются:

- наличие низкого гликемического индекса (ГИ);
- повышенное содержание антиоксидантов (ретинол, каротиноиды, токоферол, аскорбиновая кислота, изофлавоноиды, селен), снижающих выраженность пероксидазной активности;
- повышенное содержание хрома и марганца, повышающих чувствительность клеточных рецепторов к инсулину;
- увеличенное содержание нутриентов, способствующих снижению уровня гомоцистеина (изофлавоноиды, фолиевая кислота, витамин B₁₂);
- повышенное содержание холина, препятствующего развитию жирового гепатоза;
- обязательное содержание пищевых волокон, замедляющих скорость всасывания глюкозы из кишечника, а также оказывающих сорбирующий, пребиотический и трофический эффекты [18].

В доступной литературе нам не встретились исследования о применении подобных пероральных сахароснижающих смесей для коррекции ГГ у больных с ОИМ.

Целью настоящего исследования было оценить эффективность раннего применения специализированной ЭПС типа «Диабет» для коррекции гипергликемии у больных с ОИМ.

Задачи исследования:

- 1) выявить распространенность, выраженность и причинную структуру гипергликемии у больных с впервые возникшим ОИМ;
- 2) изучить эффективность коррекции гипергликемии у больных с ОИМ при использовании в качестве единственного источника питания методом перорального сипинга специализированной ЭПС типа «Диабет»;
- 3) провести сравнительную оценку влияния различных вариантов коррекции гипергликемии у этих больных на частоту осложнений и исходы ОИМ.

Материал и методы исследования

Проведено проспективное рандомизированное сравнительное исследование, в которое были включены 60 пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интен-

Критерии отбора и исключения больных с ОИМ

Критерии включения	Критерии исключения
1. Впервые возникший ОИМ 2. Возраст до 75 лет 3. Гликемия венозной плазмы при поступлении более 7,8 ммоль/л	1. Возраст старше 75 лет 2. Кардиогенный шок 3. Наличие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии, в том числе: • повторного ИМ; • кардиомиопатии любого генеза; • гемодинамически значимых клапанных пороков сердца; • периферических отеков; • любых кардиохирургических вмешательств 4. Дефицит массы тела (ИМТ < 18,5 кг/м²) 5. Наличие нарушений углеводного обмена в анамнезе 6. Онкологические заболевания 3–4 ст. 7. Нарушение сознания при поступлении 8. Алкоголизм 9. Анемия 10. Проводимая глюкокортикоидная терапия

Характеристика больных на момент поступления в ОРИТ

Параметр	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Мужчины, человек (%)	22 (73,3%)	21 (70,0%)	0,951
Женщины, человек (%)	8 (26,7%)	9 (30,0%)	
Сроки госпитализации, от начала ангинозных болей, часы	6,8 ± 1,47	8,0 ± 1,76	0,604
Эйтрофическое состояние (ИМТ = 20–24,9 кг/м ²)	18 (60,0%)	14 (46,7%)	0,868
Избыточная МТ (ИМТ = 25–29,9 кг/м ²)	4 (13,3%)	7 (23,3%)	
I ст. ожирения (ИМТ = 30–34,5 кг/м ²)	3 (10,0%)	3 (10,0%)	
II ст. ожирения (ИМТ = 35–39,9 кг/м ²)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	
III ст. ожирения (ИМТ > 40 кг/м ²)	1 (3,3%)	2 (6,7%)	0,574
Q-инфаркт, человек (%)	23 (76,7%)	20 (66,7%)	
Элевация сегмента ST, человек (%)	23 (76,7%)	23 (76,7%)	0,951
СН по классификации Killip, человек (%)			0,073
I	16 (53,3%)	22 (73,3%)	
II	12 (40,0%)	4 (13,3%)	
III	2 (6,7%)	2 (6,7%)	
IV	0	2 (6,7%)	0,890
ФВ левого желудочка, %	52,14 ± 2,76	51,44 ± 4,64	

Причины гипергликемии

Нарушение углеводного обмена	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Стрессорная гипергликемия, HbA _{1c} < 5,99	17 (56,7%)	11 (36,7%)	0,409
Предиабет, HbA _{1c} 6,0–6,49%	2 (6,6%)	4 (13,3%)	
Сахарный диабет впервые выявленный, HbA _{1c} ≥ 6,50%	11 (36,7%)	15 (50,0%)	

сивной терапии ГБУ СПб НИИ СП им. И.И.Джанелидзе на протяжении 2014–2015 гг. по поводу впервые возникшего ОИМ и имеющих исходную при поступлении ГГ > 7,8 ммоль/л без указания на наличие у них нарушений углеводного обмена в анамнезе. Пациенты были рандомизированы случайным образом по четности дня поступления на две группы по 30 человек в каждой — основную (1)

и контрольную (2). Критерии отбора и исключения больных представлены в табл. 1.

В соответствии с критериями отбора исследуемые группы больных на момент поступления достоверно не различались по возрасту, полу, времени госпитализации от начала ангинозных болей (или их эквивалента), исходным показателям индекса массы тела (ИМТ), характеристике

Таблица 4

Динамика массы тела и биоимпедансометрических показателей

Показатель	1-е сутки		10-е сутки	
	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Масса тела, кг	84,4 ± 4,01	80,9 ± 3,23	81,5 ± 4,03*	79,2 ± 3,05*
ИМТ, кг/м ²	28,2 ± 1,06	27,8 ± 1,05	27,2 ± 1,06*	26,6 ± 1,04*
Жировая масса, %:				
Женщины	32,5 ± 0,97	30,9 ± 1,03	30,0 ± 0,93*	30,5 ± 1,27
Мужчины	21,9 ± 1,07	21,5 ± 1,14	19,1 ± 1,05*	21,2 ± 1,03
Активная клеточная масса, %	79,2 ± 1,07	76,7 ± 1,98	79,1 ± 1,43	75,6 ± 2,54

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с показателями в 1-е сутки.

Таблица 5

Частота развития осложнений ОИМ

Осложнения ИМ	Основная группа, абс. (%)	Контрольная группа, абс. (%)	χ^2	p
Рецидив ИМ	1 (3,3%)	2 (6,7%)	0	0,951
Постинфарктная стенокардия	0	3 (10,0%)	1,41	0,234
ТЭЛА	0	6 (20,0%)	4,63	0,031
Фибрилляция желудочков	1 (3,3%)	2 (6,7%)	0	0,951
Желудочковая тахикардия	0	1 (3,3%)	0	0,951
Желудочковая экстрасистолия	0	1 (3,3%)	0	0,951
Разрыв миокарда	1 (3,3%)	2 (6,7%)	0	0,951
Пароксизмальная форма фибрилляции/трепетания предсердий	3 (10,0%)	6 (20,0%)	0,52	0,48
Предсердная экстрасистолия	1 (3,3%)	0	0	0,951
Суправентрикулярная тахикардия	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0	0,951
Острая аневризма левого желудочка	1 (3,3%)	0	0	0,951
AV-блокада	2 (6,7%)	9 (30,0%)	4,01	0,045

Таблица 6

Динамика содержания в плазме крови С-пептида (норма = 0,7–1,93 нг/мл)

Группа	1-е сутки	5-е сутки
Основная	3,93 0 ± ,48	2,62 ± 0,16 *
Контрольная	3,034 ± 0,35	2,67 ± 0,45

Примечания. * $p < 0,01$; по сравнению с показателями в 1-е сутки.

Таблица 7

Частота достижения целевого уровня гликемии и длительность пребывания больных в ОРИТ

	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)	p
Достижение целевой гликемии на момент перевода из ОРИТ, %	27 (90,0%)	15 (50,0%)	0,002
Длительность пребывания в ОРИТ, дни	3,20 ± 0,19	3,79 ± 0,21	0,04

ОИМ (наличие зубца Q, элевация сегмента ST), а также классу острой сердечной недостаточности (СН) по классификации Killip и фракции выброса (ФВ) левого желудочка на момент поступления (табл. 2).

Верификация причин гипергликемии осуществлялась согласно критериям, предложенным Комитетом экспертов Всемирной организации здравоохранения (1999) с учетом содержания в крови гликированного гемо-

глобина (HbA_{1c}) (табл. 3). По структуре основных причин развития ГГ в исследуемых группах статистически значимых различий также не было выявлено.

В основной группе больные, наряду с принятым стандартом лечения ОИМ для коррекции имеющейся гипергликемии, в качестве единственного источника питания с 1-х по 5-е сутки заболевания получали методом дробного перорального сипинга (5 раз

в день) специализированную изокалорическую (100 мл — 100 ккал) изонитрогенную (100 мл — 43 г соевого белка) ПСТ Нутризон эдванст Диазон (гликемический индекс — 17) из расчета 20 ккал/кг идеальной массы тела в сутки, которая определялась по формулам Лоренса [18]. Пациентам контрольной группы, получавшим интенсивное лечение ОИМ также в соответствии с принятым стандартом, назначался традиционный лечебный рацион питания (диета 9).

Все пациенты находились под наблюдением на протяжении всего периода их госпитализации, который составил в среднем 14,57 ± 0,80 суток в основной и 15,23 ± 1,91 суток в контрольной группе. Оценивались такие показатели больных, как динамика массы тела и индекса массы тела, достижение у них целевого диапазона гликемии и длительность пребывания в ОРИТ, динамика содержания в плазме крови С-пептида в 1-е и 5-е сутки пребывания больных, а также частота осложнений ОИМ.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Statistica 6.0. Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Результаты исследований представляли в формате Me (Q25-Q75) для количественных и в % для качественных показателей. В отдельных случаях количественные показатели представлялись в формате Mean ± SD, где Mean — среднее значение показателя, SD — стандартное отклонение. Парные сравнения для количественных величин проводились с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Оценка как парных, так и множественных различий долей — с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты исследования

На момент поступления больных в ОРИТ исходные показатели трофологического статуса по данным ИМТ в обеих группах не имели статистически значимых различий. Избыточная масса тела и ожирение I–III ст. имелись у 39,9% основной и у 53,3% больных контрольной группы (табл. 2).

На 10-е сутки их пребывания в стационаре отмечена умеренная, но ста-

статистически значимая редукция массы тела ($p < 0,05$), которая составила в основной группе $2,9 \pm 0,02$ кг (3,4%), а в контрольной $1,7 \pm 0,98$ кг (2%). При этом следует отметить, что в основной группе в отличие от контрольной отмечалась сохранность количества активной клеточной массы на фоне уменьшения доли жировой (табл. 4).

У пациентов основной группы достоверно реже наблюдались такие осложнения ОИМ, как ТЭЛА ($p = 0,031$) и АВ-блокада I–II–III ($p = 0,045$). По частоте других осложнений ОИМ достоверно значимых различий выявлено не было (табл. 5). Тем не менее следует отметить, что такие осложнения, как ранняя постинфарктная стенокардия и пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий в основной группе пациентов наблюдались также реже (табл. 5).

При изучении динамики содержания в крови больных с ОИМ уровня С-пептида в 1-е и 5-е сутки, который, как известно, косвенно отражает наличие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, в обеих группах пациентов изначально было отмечено превышение его показателей относительно нормальных величин ($3,93 \pm 0,48$ и $3,034 \pm 0,35$ нг/мл соответственно). На 5-е сутки наблюдения у пациентов основной группы больных, получающих в качестве единственного источника питания Нутризон эдванст Диазон, отмечалось достоверно более значимое снижение его содержания в плазме крови (на 33,3% и 12% соответственно) (табл. 6).

Данные о сравнительной частоте достижения целевого уровня гликемии и длительности пребывания больных в ОРИТ представлены в табл. 7.

Кроме того, большинство больных в обеих группах (28 человек в основной и 29 человек в контрольной) оценили вкусовые качества пероральной сахароснижающей смеси как «отличные» и «хорошие». Диспепсические явления и возникновение чувства голода в течение периода ее приема не наблюдались. Случаев отказа от приема указанной питательной смеси не было.

Выводы

1. В структуре основных причин гипергликемии у больных в острый период инфаркта миокарда преобладали стрессорная гипергликемия (28 человек — 46,7%) и впервые выявленный сахарный диабет (26 человек — 43,3%).
2. Применение специализированной пероральной сахароснижающей

смеси типа «Диабет» в качестве единственного источника питания у больных с ОИМ при наличии у них гипергликемии способствовало статистически значимому достижению целевого уровня гликемии и уменьшению длительности их пребывания в ОРИТ.

3. Применение у больных с ОИМ в качестве единственного источника питания специализированной изокалорической изонитрогенной пероральной сахароснижающей смеси типа «Диабет» методом сипинга в объеме 20 ккал/кг/сут способствовало статистически значимому снижению таких его осложнений, как АВ-блокада ($p = 0,045$) и ТЭЛА ($p = 0,031$), а также преобладающему уменьшению частоты ранней постинфарктной стенокардии и пароксизмов фибрилляции/трепетания предсердий. ■

Литература

1. Kosiborod M., Rathore S. S., Inzucchi S. E., Masoudi F. A., Wang Y., Havranek E. P., Krumholz H. M. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 3078–3086.
2. Deedwania P. et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism // *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 1610–1619.
3. Mudespaer D. et al. Admission glycaemia and outcome in patients with acute coronary syndrome // *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2007. Vol. 4, № 4. P. 346–352.
4. Ceriello A. et al. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings // *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2008. Vol. 5, № 4. P. 260–268.
5. Bianchi C. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in People With Dysglycemia // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31, suppl. 2. P. s208–s214.
6. Fuentes B. et al. The Prognostic Value of Capillary Glucose Levels in Acute Stroke The GLycemia in Acute Stroke (GLIAS) Study // *Stroke*. 2009. Vol. 40. P. 562–568.
7. Стронгин Л. Г., Панова Е. И., Беляева Н. Г. Эффективность строгого гликемического контроля в первые 24 ч острого периода инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2-го типа // *Кардиология*. 2009. Т. 49. № 11. С. 17–21.
8. Norhammar A. et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and

no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study // *Lancet*. 2002, vol. 359, № 9324, p. 2140–2144.

9. Aguilar D. et al. Clinically unrecognized Q-wave myocardial infarction in patients with diabetes mellitus, systemic hypertension, and nephropathy // *Am. J. Cardiol*. 2004, vol. 94, № 3, p. 337–339.
10. Bartnik M. et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart // *Eur. Heart J*. 2004, vol. 25, № 21, p. 1880–1890.
11. Malmberg K., Ryden L., Efendic S. et al. Randomised trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI Study): effects on mortality at 1 year // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995. Vol. 26, № 1, 57–65.
12. Diaz R., Goyal A., Mehta S. R., Afzal R., Xavier D., Pais P., Chrolavicius S., Zhu J., Kazmi K., Liu L., Budaj A., Zubaid M., Avezum A., Ruda M., Yusuf S. CREATE-ECLA, Effect of glucose — insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *JAMA*. 2007, Nov 28; 298 (20): 2399–2405.
13. Смирнова О. М., Кононенко И. В. Гипогликемизирующая терапия больных сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца, в том числе с инфарктом миокарда и после интервенционных вмешательств // *Сахарный диабет*. 2012. № 3. С. 27.
14. Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E., Ceriello A., Isley W., Mazzone T., Raskin P. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // *Circulation*. 2008; 117; 1610–1619. *Anesthesiology*. 2008, Jul; 109 (1): 14–24.
15. Vergès B., Avignon A., Bonnet F., Catargi B., Cattan S., Cosson E., Ducrocq G., Elbaz M., Fredenrich A., Gourdy P., Henry P., Lairez O., Leguerrier A. M., Monpère C., Moulin P., Vergès-Patois B., Roussel R., Steg G., Valensi P. Diabetes and Cardiovascular Disease study group of the Société francophone du diabète (SFD), in collaboration with the Société française de cardiologie (SFC). Consensus statement on the care of the hyperglycaemic/diabetic patient during and in the immediate follow-up of acute coronary syndrome // *Diabetes Metab*. 2012, Apr; 38 (2):113–127. Epub 2011 Dec 30.
16. Дедов И. И., Шестакова М. В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 7 // *Сахарный диабет*. 2015. Т. 18, с. 90.
17. Российский регистр острых коронарных синдромов «Рекорд». http://athero.ru/record_page.htm.
18. Руководство по клиническому питанию / Ред. Луфт В. М. СПб: Art-Xpress, 2016. 490 с.

Внебольничные пневмонии на фоне пандемического гриппа

И. В. Сергеева*, ¹, кандидат медицинских наук

И. В. Демко*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Е. Корчагин**

* ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, Красноярск

** КГБУЗ ККБ, Красноярск

Резюме. Грипп часто приводит к осложнениям со стороны респираторного аппарата, к которым относятся: острый ларинготрахеобронхит, бронхиолит, пневмония, абсцесс легких, эмпиема плевры, обострение хронического бронхита и бронхиальной астмы. Пневмония является одним из самых тяжелых осложнений. Значительная доля летальных пневмоний может быть связана не с сопутствующей бактериальной инфекцией, а непосредственно с инвазией и размножением вируса в легких.

Ключевые слова: коллоквиум, вирусная инфекция, внебольничная пневмония, пандемический вирус гриппа, этиотропная терапия.

Abstract. Influenza often leads to complications in the respiratory system, which include: acute laryngotracheobronchitis, bronchiolitis, pneumonia, lung abscess, pleural empyema, exacerbation of chronic bronchitis and bronchial asthma. Pneumonia is one of the most serious complications. A significant proportion of fatal pneumonia may not be associated with concomitant bacterial infection, but directly with the invasion and replication of the virus in the lungs.

Keywords: symposium, viral infections, community-acquired pneumonia, pandemic influenza, etiotropic therapy.

Внебольничная пневмония — это острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, то есть вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 часов от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода/отделений длительного медицинского наблюдения ≥ 14 суток, сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [1, 2].

Внебольничные пневмонии — это одни из самых распространенных заболеваний в мире. Ежегодная заболеваемость внебольничными пневмониями в мире составляет 10–12 человек на 1000 населения [3]. В России общее число больных пневмонией ежегодно превышает 1,5 млн, что составляет от 315,1 до 389,2 человек на 100000 населения. Летальность от внебольничных пневмоний в РФ составляет от 1% до 30% [4].

Группами риска при внебольничных пневмониях являются дети младше 5 лет и взрослые старше 65 лет. Летальность от внебольничных пневмоний в группе старше 65 лет достигает 46% и обусловлена наличием у них сопутствующей патологии: хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, заболевания почек и печени, сердечно-сосудистой системы [5].

Наиболее частым возбудителем внебольничных пневмоний является *Streptococcus pneumoniae*, второй по частоте встречаемости — *Staphylococcus aureus* [6].

Развитие внутрибольничных пневмоний происходит в результате реализации нескольких патогенетических меха-

низмов, важнейшими из которых являются: нарушения сложной многоступенчатой системы защиты органов дыхания от проникновения микроорганизмов в респираторные отделы легких; механизмы развития локального воспаления легочной ткани; формирование системных проявлений заболевания; формирование осложнений [7].

В каждом конкретном случае особенности патогенеза и клинического течения пневмонии определяются свойствами возбудителя и состоянием различных систем макроорганизма, участвующих в воспалении.

Выделяют четыре патогенетических механизма, с разной частотой обуславливающих развитие пневмонии: аспирация секрета ротоглотки, вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы, гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит трикуспидального клапана, септический тромбофлебит вен таза), непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (абсцесс печени, медиастенит) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки [7].

Рост актуальности вирусной пневмонии в последние годы обусловлен появлением и распространением в популяции пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09, который способен вызывать первичное поражение легочной ткани и развитие быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности. При гриппе пневмонии развиваются в результате угнетения вирусами адгезивной способности эпителия трахеи и бронхов. Кроме этого, развитие пневмонии происходит в результате нарушения дренажной функции бронхов, скопления жидкости в интерстициальной ткани и в просвете альвеол, нарушения микроциркуляции и повышения давления в малом круге кровообращения [8].

На основании известных данных, развитие тяжелого течения пневмонии связано с наличием признаков синдрома системного воспалительного ответа, который состоит из следующих феноменов: первичная и вторичная системная альтерация;

¹ Контактная информация: sergeevaiv@mail.ru

системная воспалительная реакция; дистресс-реакция нейроэндокринной системы; органная дисфункция, включая признаки аутогенной интоксикации; состояние буферных систем противовоспалительной резистентности и функциональных резервов органов систем [9].

Реализация этих феноменов и их соотношение зависят от исходного состояния организма, сопутствующих средовых и генетических факторов риска развития системного воспаления, также как и от эффективности проводимой интенсивной терапии при его развитии [10].

Механизм повреждения легких на фоне синдрома системной воспалительной реакции обусловлен гетерогенными нарушениями перфузии и альвеолярной вентиляции, которые обусловлены лейкосеквестрацией в малом круге кровообращения, облитерацией и вазоконстрикцией легочных сосудов, коллапсированием альвеол, отеком и воспалением легочной ткани [11]. Данные патологические изменения приводят к повышению объема внесосудистой воды легких, возникновению некардиогенного отека, легочной гипертензии, снижению податливости легочной ткани и прогрессирующей гипоксемии вследствие нарастающего внутрилегочного шунта. Легочная гипертензия, в свою очередь, еще более повышает фильтрационное давление, увеличивает нагрузку на правый желудочек и усиливает отек легких. В целом данные изменения описываются как вирусная пневмония [12].

Кажущееся утолщение межальвеолярных перегородок, нередко оцениваемое как «интерстициальная пневмония», оказывается лишь спадением отдельных альвеол [13].

При гриппе A(H1N1)pdm09 происходит повреждение эндотелия, как первичное, в результате непосредственной инвазии вируса в клетки, так и вторичное, связанное с активацией провоспалительных цитокинов. Обладая высокой эпителио- и эндотелиотропностью, вирус гриппа поражает как эпителий дыхательных путей, так и эндотелий альвеолокапиллярной мембраны, что приводит к повышению проницаемости легочных капилляров. Приток нейтрофилов индуцирует гибель клеток эндотелия альвеолокапиллярной мембраны (снижается их концентрация в системном кровотоке), и развивается наиболее тяжелое осложнение гриппа A(H1N1)pdm09, приводящее к летальному исходу — острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) [14].

Повреждение нижних дыхательных путей при гриппе A(H1N1)pdm09 происходит в результате того, что легкие содержат в себе наибольшее, по сравнению с другими органами, количество эндотелиальных клеток. Повреждение эндотелиоцитов приводит к их набуханию и десквамации. Проведенные морфологические исследования подтверждают наличие большого количества слущенного эндотелия в просвете микрососудов у умерших больных с гриппом A(H1N1)pdm09, что приводит к стазу, сладж-феномену, способствует развитию ДВСК-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови), тромбозов. На основании недавно опубликованных данных, повреждение выстилки сосудов и эпителиа дыхательных путей также происходит в результате вирус-ассоциированного гемофагоцитарного синдрома, возникающего по причине септицемии вследствие присоединения вторичной бактериальной инфекции [15].

Регенерация и восстановление поврежденной паренхимы легких может занимать недели и иногда месяцы. На поздних стадиях вирусной пневмонии наблюдается организация экссудата и реэпителизация альвеол с гиперплазией альвеолоцитов второго типа, а также интерстициальная инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами. В отдаленный период выявляется вариабельная по интенсивности интерстициальная мононуклеарная инфильтрация, фиброз альвеолярных перегородок, увеличенное количество альвеолярных макрофагов [16].

В ряде случаев регенерация эпителия дыхательных путей происходит с его метаплазией в многослойный, что приводит к нарушению дренажной функции бронхов и способствует развитию хронических пневмоний смешанной этиологии [17].

В период пандемии гриппа A(H1N1)pdm09 высокий риск развития внебольничной пневмонии возникает у следующих групп пациентов [18]:

- 1) беременные женщины, преимущественно в третьем триместре беременности;
- 2) пациенты с хроническими заболеваниями легких: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма;
- 3) пациенты с метаболическим синдромом: ожирение, сахарный диабет.

Отличительной особенностью гриппа A(H1N1)pdm09 от сезонного гриппа является высокая контагиозность, а также повышенная частота развития осложненных форм, среди которых преобладают внебольничная пневмония и острая дыхательная недостаточность [18].

Основными причинами развития острой дыхательной недостаточности при внебольничной пневмонии на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 являются: обострение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, вирусный пневмонит, прогрессирование имеющейся ранее сердечной недостаточности [18].

По данным А.Г. Чучалина, именно вирусные пневмониты приводят к быстро прогрессирующей гипоксемии. В отличие от пневмонии, при пневмоните поражаются только стенки альвеол и не возникает воспалительный экссудат в их просвете. Наиболее тяжелые пневмониты характеризуются прогрессирующей острой дыхательной недостаточностью с выраженной гипоксемией, что требует немедленного перевода больных (в течение 1–3 часов с момента их госпитализации) на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [18].

Внебольничная пневмония при гриппе составляет до 65% всех осложнений.

При гриппе внебольничная пневмония бывает:

- **Первичная (вирусная) пневмония**, которая вызвана непосредственно вирусом гриппа. Внебольничная вирусная пневмония чаще всего характеризуется тяжелым течением с развитием сердечно-сосудистой и острой дыхательной недостаточности. «Сигналами опасности» являются высокая температура тела, которая длится более 3 суток, приступы непродуктивного кашля, чувство нехватки воздуха, появление и нарастание одышки, цианоз кожи и слизистых оболочек, появление прожилок крови в мокроте, боли в грудной клетке, снижение показателей артериального давления (АД), адинамия или возбуждение. При аускультации картина в легких меняется по мере прогрессирования заболевания. На начальных этапах выслушивается крепитация, инспираторные жужжащие хрипы, иногда и сухие свистящие хрипы в нижних отделах легких, впоследствии хрипы распространяются на все отделы легких, дыхание становится ослабленным. В терминальных стадиях заболевания хрипы и дыхание практически не выслушиваются, но при этом значительно выражено тахипноэ. Вирусная пневмония может осложняться острой почечной недостаточностью и ДВС-синдромом [18].

В периферической крови регистрируется выраженный лейкоцитоз до $20 \times 10^9/\text{л}$ за счет повышения содержания зрелых нейтрофилов и палочкоядерных форм. При микроскопическом исследовании мокроты выявляются мононуклеары. При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких, что может имитировать картину кардиогенного отека легких. Может также наблюдаться небольшой плевральный или междолевой выпот.

• **Вторичная (вирусно-бактериальная) пневмония.** При вирусно-бактериальной пневмонии интервал между возникновением первых респираторных симптомов и признаками вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять до 4 суток, в течение этого периода может наблюдаться даже некоторое улучшение состояния больного. В большинстве случаев наблюдаются продуктивный кашель с гнойной или кровянистой мокротой, потрясающие ознобы и плевральные боли. При данном типе пневмонии отмечаются признаки выраженной дыхательной недостаточности: тягостное диспноэ, тахипноэ, цианоз. При физикальном исследовании обнаруживается разнообразная картина. Большинство больных имеют признаки локальной консолидации, вовлекающей в процесс долю или несколько долей легких, данную картину дополняют признаки массивного вовлечения в процесс паренхимы легких, проявляющиеся диффузными сухими инспираторными жужжащими хрипами и свистящими инспираторными и экспираторными хрипами. Иногда имеются только сухие жужжащие и свистящие хрипы без признаков консолидации. Рентгенографическая картина легких представлена диффузными инфильтративными затемнениями, сходными с таковыми при первичной гриппозной пневмонии, или комбинацией диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации. Число лейкоцитов периферической крови может колебаться от 1 до $30 \times 10^9/\text{л}$. При нормальном или повышенном числе лейкоцитов преобладают зрелые и молодые формы полинуклеаров, в то время как лейкопения обычно сопровождается гранулоцитопенией. Цитологический состав мокроты представлен в подавляющем большинстве случаев полинуклеарными лейкоцитами, даже у больных с резко выраженной лейкопенией периферической крови, кроме того, мокрота содержит большое количество бактерий, преимущественно *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Тяжелое течение характеризуется проявлениями коагулопатии, острой дыхательной недостаточностью, развитием ОРДС, требующего ИВЛ.

• **Третичная (пневмония 14-го дня болезни — бактериальная)** является наиболее частым осложнением гриппа вследствие повреждающих эффектов вируса гриппа на цилиарный эпителий, замедления мобилизации лейкоцитов, нарушения процесса нейтрализации бактерий полиморфноядерными фагоцитами. У большинства больных диагноз бактериальной внебольничной пневмонии может быть поставлен на основании анамнеза. Обычно пациент переносит типичный грипп, за которым следует период явного улучшения, некоторые больные даже успевают приступить к работе. Однако затем через 3–14 дней после первых симптомов гриппа состояние пациента быстро ухудшается: появляются вторая волна лихорадки с ознобом, боли в грудной клетке плеврального характера, кашель с гнойной мокротой, может быть кровохарканье. Примерно в одной трети случаев заболевание не имеет двухфазного характера и симптомы пневмонии присоединяются к симптомам гриппа. Физикальное обследование обнаруживает признаки фокального паренхиматозного процесса, часто с классическими признаками консолидации, эти данные подтверждаются рентгенографическим исследованием грудной клетки. Окраска мокроты по Граму позволяет выявить большое количество смешанной бактериальной (грамотрицательная и грамположительная) микрофлоры и полиморфноядерных лейкоцитов. У больных со вторичной бактериальной пневмонией нет признаков серьезной вирусной инвазии в паренхиму легких, поэтому течение и прогноз заболевания полностью связаны с природой и тяжестью бактериальной инфекции.

При внебольничной пневмонии, вызванной гриппом A(H1N1) pdm09, диагностируется быстрое развитие острой дыхательной недостаточности на фоне субтотального и тотального

поражения легких, которая проявляется выраженной одышкой и тяжелой гипоксемией и является наиболее «грозным признаком прогрессирования пневмонии при гриппе» [18, 19].

Вирусно-бактериальные пневмонии при гриппе характеризуются развитием тяжелых осложнений: деструкция легочной ткани; развитие плеврита; эмпиема плевры; развитие ОРДС, входящего в синдром множественных острых дисфункций, что приводит к летальному исходу [18, 19].

В основе ОРДС лежит воспалительный процесс. В воспалительном ответе участвуют гуморальные и клеточные элементы.

Морфологические стадии ОРДС: ранняя экссудативная стадия (1–5 суток); фибропролиферативная стадия (6–10 суток); фибротическая стадия, формируется после 10 суток развития ОРДС.

По данным Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) тяжелое течение внебольничной пневмонии можно диагностировать по «малым» и «большим» критериям.

«Малые» критерии тяжести течения внебольничной пневмонии: частота дыхания более 30 в мин; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 250; двусторонняя и мультилобарная пневмоническая инфильтрация и систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.

«Большие» критерии тяжести течения внебольничной пневмонии: необходимость проведения ИВЛ; увеличение размеров инфильтрации легочной ткани более 50% (по сравнению с исходными данными) в ближайшие 2–3 суток; септический шок или необходимость введения вазопрессорных препаратов свыше 4 часов; ОПН (количество мочи менее 80 мл за 4 часа или содержание креатинина в сыворотке крови более 176,7 мкмоль/л при отсутствии ХПН).

Для установления диагноза тяжелой внебольничной пневмонии необходимо наличие двух «малых» или одного «большого» критерия.

По данным Российского респираторного общества критериями тяжести внебольничной пневмонии являются: ЧДД > 30 в минуту; САД < 90 мм рт. ст. и ДАД < 60 мм рт. ст.; ЧСС > 125 в минуту; температура тела < 35,5 °C или > 40,0 °C; билатеральное или многодолевое поражение легких; наличие полости или полостей распада легочной ткани; нарушение сознания; сепсис или полиорганная недостаточность; лейкопения ($< 4 \times 10^9/\text{л}$); гемоглобин менее 90 г/л; гематокрит менее 30% [19].

Летальный исход у больных с тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09, осложненного внебольничной вирусно-бактериальной пневмонией, наступает в результате острой дыхательной недостаточности, которая вызвана двусторонней пневмонией и ОРДС вирусно-бактериальной этиологии.

Наиболее частые осложнения, которые приводят к летальному исходу, — ОРДС, инфекционно-токсический шок, острая дыхательная недостаточность (в 100% случаев), отек головного мозга (в 77,8%).

К обязательным исследованиям при внебольничной пневмонии на фоне гриппа относятся: рентгенография органов грудной полости в передней прямой и боковой проекциях; пульсоксиметрия, при $\text{Sp}(\text{aO}_2) < 90\%$ — исследование газов артериальной крови (PO_2 , PCO_2 , pH, бикарбонаты); развернутый общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы; биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин); электрокардиографическое исследование в стандартных отведениях; микробиологические исследования (бактериологическое исследование респираторного образца, бактериологическое исследование крови; исследование респираторного образца на грипп методом ПЦР). В качестве дополнительных инструментальных методов у пациентов с тяжелым тече-

нием внебольничной пневмонии могут выполняться компьютерная томография и УЗИ органов грудной полости, фибробронхоскопия; при наличии плеврального выпота — плевральная пункция и последующее цитологическое, биохимическое и микробиологическое исследование плевральной жидкости.

Этиотропная терапия внебольничных пневмоний при гриппе A(H1N1)pdm09

При первичной (вирусной) пневмонии основным направлением этиотропной терапии является как можно раннее (с первых часов заболевания) назначение противовирусных препаратов из группы ингибиторов нейраминидазы — осельтамивир по 75 мг × 2 раза в сутки или занамивир по 2 ингаляции (5 мг) × 2 раза в сутки в течение 5 дней, при тяжелом течении вирусной пневмонии курсовая доза увеличивается вдвое: осельтамивир по 150 мг × 2 раза в сутки, занамивир по 2 ингаляции × 2 раза в сутки — до 10 дней. При этом не рекомендуется применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Для лечения вторичной (вирусно-бактериальной) пневмонии назначаются противовирусные препараты из группы ингибиторов нейраминидазы одновременно с антибактериальными препаратами (β-лактамы либо макролиды): цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем внутривенно капельно или азитромицин, кларитромицин внутривенно капельно.

Для лечения третичной (бактериальной) пневмонии применяют противовирусные препараты из группы ингибиторов нейраминидазы совместно с комбинацией антибактериальных препаратов: респираторные фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин) внутривенно капельно с цефалоспорином третьего поколения (цефотаксим, цефтриаксон) внутривенно капельно.

При вторичной и третичной внебольничной пневмонии назначение антибактериальной терапии должно быть неотложным; отсрочка с началом назначения на 4 ч и более существенно ухудшает прогноз. Стартовая антибактериальная терапия внебольничных пневмоний предполагает внутривенное введение, так как данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в желудочно-кишечный тракт. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможен перевод пациента на пероральный прием антибактериальной терапии в рамках концепции ступенчатой терапии.

Оптимальная продолжительность применения антибактериальной терапии при вторичной и третичной внебольничной пневмонии до настоящего времени не определена. Выбор оптимальной продолжительности антибактериальной терапии зависит от различных факторов — возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости «ответа» на стартовую антибактериальную терапию, характеристик назначенного антибактериального препарата, выявляемых возбудителей. В среднем антибактериальная терапия должна составлять 10 дней. Более длительные курсы (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внегочечных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *Staphylococcus aureus*, *Legionella* spp., неферментирующие микроорганизмы (*P. aeruginosa*). Длительность применения противовирусных препаратов (осельтамивир, занамивир) при этих типах пневмонии обычно составляет 10 дней.

Тяжелая форма пневмонии, даже при своевременном и адекватном лечении, часто имеет неблагоприятный исход. Особенности тяжелых пневмоний: декомпенсация сопутствующей патологии, трудности подбора антибактериальной терапии, частое лечение в отделениях реанимации и интенсивной

терапии, худший прогноз по сравнению с пневмониями более легкого течения, высокая летальность, особенно среди госпитализированных больных, высокая стоимость лечения.

Объективная оценка тяжести состояния больного является необходимым инструментом для принятия решения о тактике ведения больного, его транспортировке, об оптимальном месте терапии больного (специализированное отделение, отделение интенсивной терапии), для сравнения исходов в зависимости от методов терапии, качества оказания помощи.

Учитывая высокую частоту диагностических ошибок при пневмониях тяжелой степени тяжести в РФ и распространенную практику нерационального применения лекарственных средств, разработан перечень рекомендаций для практических врачей, следование которым способствует улучшению исходов лечения тяжелых пневмоний в возрасте 18 лет и старше. Применение шкал тяжести пневмоний и рекомендаций респираторных сообществ позволяет значительно уменьшить расходы на лечение и частоту неудач терапии.

Большинство практикующих врачей постоянно сталкиваются с трудностями, которые вполне естественны, они обусловлены многообразием возбудителей и клинических вариантов течения болезни, появлением множества новых лекарственных средств, необходимостью начинать лечение с эмпирического подхода (до выявления возбудителя), сложностью дифференциальной диагностики и сравнительно быстрым изменением клинической картины заболевания за последние годы. Кроме того, существуют случаи, когда происходит недооценка тяжести состояния больного.

В Краевой клинической больницы (ККБ) г. Красноярск разработан способ, который описывает осуществление консультативной помощи специалистами первого (высшего) уровня различных лечебно-профилактических учреждений Красноярского края.

Задачей предлагаемого способа является мониторинг тяжелых пневмоний у лиц 18 лет и старше с помощью региональной телемедицинской системы на территории Красноярского края. Поставленную задачу решают за счет круглосуточного динамического мониторинга врачами первого (высшего) звена ККБ за состоянием пациентов с диагнозом «пневмония» любой этиологии тяжелой степени тяжести «по требованию» врачей районных больниц.

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом: предварительно каждой районной больнице создается доступ в Региональную телемедицинскую систему (РТС), с присвоением логина и пароля. При верификации диагноза «пневмония тяжелой степени тяжести» в любое время суток врач районной больницы передает данные пациента, что отражается коротким сообщением (SMS) на специально выделенном мобильном телефоне, который передается из рук в руки дежурной смены. Специалист ККБ с помощью личного логина и пароля должен войти в программу и оценить полученный массив данных физикального осмотра, лабораторные и инструментальные показатели. С помощью данного мониторинга врачами ККБ принимается решение о смене или усилении противовоспалительной терапии, целесообразности транспортировки больного в межрайонный центр или в ККБ, переводе в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Предлагаемый способ осуществляют следующим образом: предварительно каждой районной больнице создается доступ в РТС, с присвоением логина и пароля.

1. Дежурный врач/врач-терапевт районной больницы вносит информацию о состоянии пациента с тяжелой пневмонией в РТС, предварительно оценив общее состояние и тяжесть состояния пациента.

2. Получив оповещение о пациенте в РТС и SMS-сообщение на телефон, специалисты ККБ (врач-пульмонолог/дежурный

терапевт и врач-реаниматолог) оценивают состояние пациента, тяжесть состояния и вносят информацию в РТС.

3. Специалисты ККБ (врач-пульмонолог/дежурный терапевт и врач-реаниматолог) принимают коллегиальное решение о транспортировке пациента в ККБ или его дальнейшей тактике лечения в районной больнице. При отсутствии возможности транспортировки — решается вопрос о вылете специалистов ККБ в районную больницу. При необходимости проводится консилиум специалистов. Информация о принятом решении вносится в РТС.

4. При необходимости транспортировки пациента в ККБ или вылета специалистов ККБ в районную больницу к пациенту врач-реаниматолог ККБ передает информацию в районную больницу для оформления заявки на организацию вылета.

5. При наличии противопоказаний к транспортировке специалисты ККБ (врач-пульмонолог/дежурный терапевт и врач-реаниматолог) осуществляют мониторинг с обязательной оценкой показателей состояния пациента в РТС. Показатели о состоянии пациента в РТС вносит дежурный врач/врач-терапевт районной больницы.

При оценке состояния пациента в динамике контролируются следующие показатели: SaO_2 ; артериальное давление; клинический анализ крови; параметры ИВЛ (дыхательный объем, минимальный объем дыхания, частота дыхания, предельное давление в конце выдоха, концентрация кислорода во вдыхаемой смеси); инотропная стимуляция; рентгенограмма; мочевины; креатинин.

На основании данных мониторинга состояния пациента специалисты ККБ (врач-пульмонолог/дежурный терапевт и врач-реаниматолог) выдают рекомендации по лечению, вносят их в РТС.

При ухудшении состояния специалисты ККБ (врач-пульмонолог/дежурный терапевт и врач-реаниматолог) принимают коллегиальное решение о транспортировке пациента и его дальнейшей тактике лечения. При необходимости проводится консилиум специалистов.

При стабилизации состояния, положительной клинической динамике либо в случае летального исхода пациент снимается с мониторинга. Информация о снятии пациента с мониторинга вносится в РТС дежурным врачом/врачом-терапевтом районной больницы.

Критерии стабилизации состояния пациента, находящегося на мониторинге: $\text{SaO}_2 \geq 95\%$; температура тела $\leq 37,5^\circ\text{C}$, но $\geq 36^\circ\text{C}$; отсутствие интоксикационного синдрома; лейкоциты $\leq 15 \times 10^9/\text{л}$, но $\geq 4 \times 10^9/\text{л}$; положительная рентгенологическая динамика; нормализация показателей мочевины и креатинина.

6. Дежурный врач/врач-терапевт районной больницы выполняет рекомендации специалистов ККБ и вносит данные в РТС.

7. Заведующий отделением плановой и экстренной консультативной медицинской помощи обрабатывает заявку, организует транспортировку пациента в ККБ/вылет в районную больницу к пациенту специалистов ККБ.

8. Прибыв в районную больницу, специалисты ККБ оказывают консультативную медицинскую помощь. Если нет необходимости в транспортировке, специалисты ККБ выдают рекомендации по дальнейшей тактике лечения пациента дежурному врачу/врачу-терапевту районной больницы.

9. При необходимости транспортировки пациента в ККБ специалисты районной больницы готовят пациента к транспортировке. Далее пациент транспортируется в приемное отделение ККБ.

Новым в достижении технического результата является то, что специалисты первого уровня могут непрерывно и объективно отслеживать состояние пациентов в критических состоя-

ниях и оказывать высококвалифицированную консультативную помощь с целью своевременного выделения больных, нуждающихся в интенсивной терапии, назначения наиболее оптимальной лечебной тактики (вид и объем антибактериальной, дезинтоксикационной и симптоматической терапии) и оценки прогноза.

Новым в достижении технического результата является то, что специалисты первого уровня могут непрерывно (круглосуточно, по требованию специалистов разных профилей всех лечебно-профилактических учреждений Красноярского края) объективно отслеживать состояние пациентов в критических состояниях и оказывать высококвалифицированную консультативную помощь с целью своевременного выделения больных, нуждающихся в интенсивной терапии, назначения наиболее оптимальной лечебной тактики (вид и объем антибактериальной, дезинтоксикационной и симптоматической терапии) и оценки прогноза. Предложенный способ мониторинга тяжелых пневмоний с помощью РТС на территории Красноярского края ведет к снижению затрат на лечение за счет более рационального расходования лекарственных препаратов. ■

Литература

1. Чучалин А. Г., Зубков М. Н., Тюрин И. Е. Пульмонология: Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа. 2009. 957 с.
2. Чучалин А. Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века // Пульмонология. 2015. Т. 25, № 2. С. 133–142.
3. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: Атмосфера, 2010. 106 с.
4. Когут Т. А., Ситников И. Г., Александрова Е. А. Клинико-рентгенологические особенности пневмонии у больных гриппом A/H1N1/sw / Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. Москва, 26–28 марта, 2012. С. 188.
5. Говорин А. В., Серебрякова О. М., Филев А. П., Романова Е. Н. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных гриппом A/H1N1 // Пульмонология. 2010. № 5. С. 27–29.
6. Бун Н. А. Пульмонология. М.: Рид Элсивер, 2009. 140 с.
7. Мизерницкий Ю. Л. Место макролидов в современной терапии внебольничной пневмонии у детей // Consilium medicum. 2011. Том 13, № 4. С. 18–21.
8. Горбунов В. В., Говорин А. В., Лукьянов С. А., Романова Е. Н. Ранняя диагностика и этиотропная терапия пневмонии во время пандемии гриппа A(H1N1) // Сибирский медицинский журнал. 2011. № 7. С. 79–82.
9. Зильбер Э. К. Неотложная пульмонология: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 264 с.
10. Орлова С. Н., Шибачева Н. Н., Довгалюк Т. И. Особенности современного течения ОРВИ/гриппа в условиях эпидемического подъема и эффективность противовирусной терапии у пациентов с гриппом A/H1N1-SW // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 5. С. 51–54.
11. Community-acquired pneumonia due to pandemic A(H1N1)2009 influenza virus methicillin resistant staphylococcus aureus co-infection // PLoS ONE. 2010. Vol. 5 (1). P. 8705.
12. Respiratory disease in adults during pandemic (H1N1) 2009 outbreak, Argentina // Emerg. Infect. Dis. 2009. Vol. 15, № 12. P. 2060–2061.
13. Колосов В. П. Внебольничная пневмония (клиническое течение, прогнозирование исходов). Благовещенск, 2012. 124 с.
14. Гельфанд Б. Р. Острый респираторный дистресс-синдром. Практ. руководство. М.: Литера, 2007. 232 с.
15. Кузовлев А. Н., Мороз В. В., Голубев А. М. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нококомминальной пневмонии // Общая реаниматология. 2010. № 5, 6. С. 5–12.
16. Гринштейн Ю. И. Вирусиндуцированная пневмония // Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 3. С. 94–96.
17. Малый В. П. Грипп и другие ОРВИ. ГЭОТАР-Медиа, 2012. 320 с.
18. Белокриницкая Т. Е., Ларева Н. В., Пархоменко Ю. В., Пархоменко Ю. В. Клинический протокол по лечению и профилактике гриппа и его осложнений у беременных. Чита, 2009. 50 с.
19. Авдеев С. Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа A/H1N1 // Пульмонология. 2010, Приложение «Грипп A/H1N1: уроки пандемии». С. 32–46.

Функциональная диспепсия: как избежать ошибок?

С. С. Вялов, кандидат медицинских наук

ФГАОУ ВО РUDН, Москва

Резюме. В статье приводятся актуальные данные по диагностике и лечению функциональной диспепсии в соответствии с Римскими критериями IV, 2016. Проводится анализ наиболее частых ошибок в диагностике и лечении функциональной диспепсии на амбулаторном этапе. Предлагаются пути решения практических сложностей, связанных с проведением обследования и назначением терапии больным с функциональными нарушениями.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, диагностика, ингибиторы протонной помпы, прокинетики.

Abstract. The article covers up-to-date data on diagnostics and treatment of functional dyspepsia according to the Rome Criteria IV, 2016. The most frequent mistakes in diagnostics and treatment of functional dyspepsia at the outpatient stage were analyzed. The ways of solving practical issues related to the examination and prescription of the therapy for patients with functional disorders were suggested.

Keywords: functional dyspepsia, diagnostics, proton pump inhibitors, prokinetics.

Распространенность функциональной диспепсии (ФД) по данным разных авторов по разным регионам мира составляет от 12% до 46%. Диспепсия значительно нарушает качество жизни и служит одной из наиболее частых причин обращений к врачу. Несмотря на кажущуюся простоту в диагностике и лечении функциональной диспепсии до настоящего времени представляет значительные сложности для практикующего врача. В том числе это связано с некорректным пониманием самого термина «диспепсия», который по ранее существующим классификациям трактовался как разнообразные нарушения пищеварения и включал желудочную диспепсию, бродильную, гнилостную и другие виды. На сегодняшний день такая трактовка полностью утратила свое значение, применимым является понимание термина в контексте Римских критериев.

Диспепсия определяется как два клинических варианта функциональных нарушений со стороны желудка. Клинические варианты включают эпигастральный болевой синдром с преобладающей картиной болей в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром с преобладающей тяжестью и переполненностью в эпигастрии (рис. 1). Симптомы диспепсии неспецифичны и зачастую являются проявлением органического заболевания.

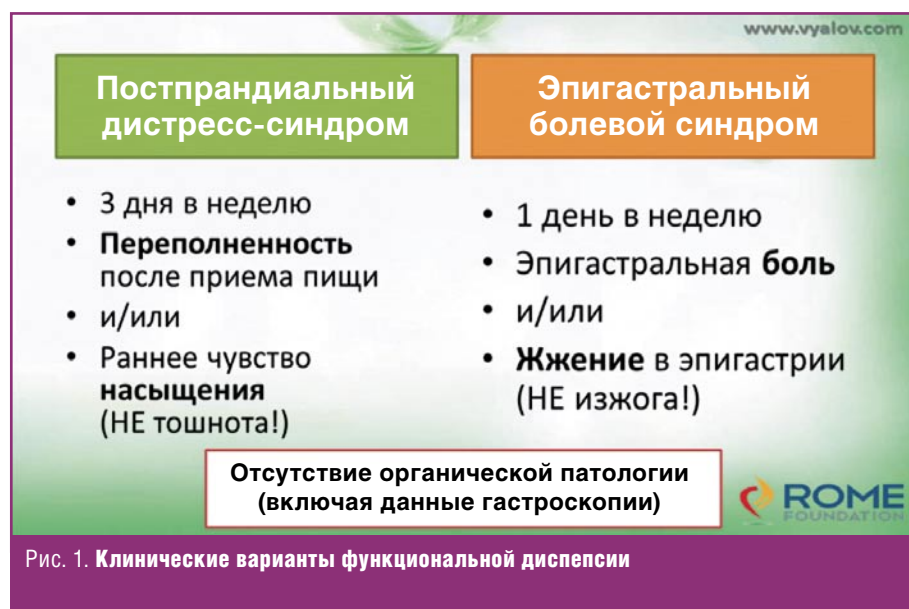


Рис. 1. Клинические варианты функциональной диспепсии

ического заболевания. По данным ряда исследований среди наиболее частых причин диспепсии в рамках дифференциального диагноза должны быть исключены гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), эрозивный эзофагит, пептическая язва и онкологические заболевания. Кроме этого, отдельного внимания в диагностическом поиске заслуживает лекарственно индуцированная диспепсия, хронический панкреатит, заболевания билиарного тракта и другие нарушения моторики верхних отделов, в том числе гастропарез и эзофагоспазм [1–3].

Патогенез ФД представлен самоподдерживающимися процессами: нарушением моторики и висцеральной гипер-

чувствительностью (рис. 2). При поступлении пищи в желудок должно возникать расслабление верхних отделов, называемое аккомодацией дна желудка. Этот физиологический процесс позволяет желудку вместить весь объем пищи. Замедление моторики нижних отделов желудка и задержка опорожнения антрального отдела также приводят к появлению неприятных симптомов. Нарушение моторики связано с избыточным тонусом верхних отделов и снижением тонуса нижних отделов желудка и провоцирует чувство тяжести, переполненности, раннее насыщение. Кроме того, подобное изменение сократительной активности желудка повы-

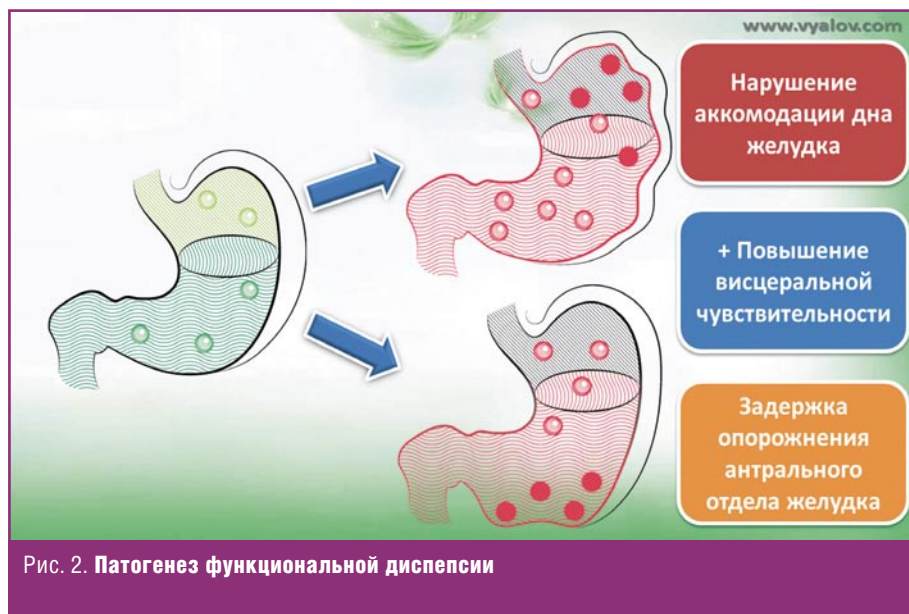


Рис. 2. Патогенез функциональной диспепсии

шает ретроградное давление и является фактором риска развития ГЭРБ [4, 5].

Сопровождающиеся повышением чувствительности нарушения моторики могут провоцировать появление дискомфорта и болей в эпигастрии. Именно с недостаточным вниманием к патогенезу зачастую бывает связана неэффективность терапии. Понимая точки приложения действия препаратов, становится ясным подтвержденный исследованиями недостаточный эффект ингибиторов протонной помпы, крайне низкая эффективность антацидов и хороший ответ на лечение прокинетики [6, 7].

Основными международными клиническими рекомендациями, в соответствии с которыми проводится диагностика, дифференциальный диагноз и лечение функциональной диспепсии, являются Римские критерии VI пересмотра, представленные на Американской гастроэнтерологической неделе в Сан-Диего весной 2016 г. Руководство предполагает, что два состояния — рефлюксная болезнь и функциональная диспепсия не всегда требуют проведения эндоскопического обследования, а в ряде случаев могут устанавливаться на основании клинической картины в отсутствие «тревожных» симптомов [8, 9].

Крайне важным является указание на возможность синдрома перекреста функциональных нарушений, то есть сочетания у одного и того же пациента ФД с билиарной дисфункцией (БД) или синдромом раздраженного кишечника (СРК), или даже с синдромом хронических абдоминальных болей. Подобные синдромы перекреста, иначе называемые overlap-синдромом, могут сочетать различные сочетания, например, ФД + СРК, ФД +

БД, БД + СРК, ФД + БД + СРК. У пациентов с ФД часто присутствуют психологические нарушения и социальный стресс, что вносит сложности в постановку диагноза и затрудняет процесс лечения [10, 11].

В связи с перечисленными особенностями функциональной диспепсии, неясностью этиологии заболевания, расплывчатым определением, ограниченностью методов подтверждающей диагностики и определенным «портретом» пациента в реальной клинической практике диспепсия представляет определенные трудности.

Целью данного обзора является анализ наиболее частых ошибок в диагностике и лечении пациентов с функциональной диспепсией и диспептическим синдромом. В обзоре приводятся три наиболее частые ошибки в диагностике и три наиболее частые ошибки в лечении функциональной диспепсии, выявленные в том числе на основании ретроспективного анализа медицинских отчетов.

Назначение эндоскопического обследования и интерпретация результата

В диагностике функциональной диспепсии одной из первых сложностей является определение показаний к проведению эндоскопического обследования. Несмотря на закреплённую в российских рекомендациях необходимость проведения гастроскопии всем пациентам, реальные практические ограничения зачастую вынуждают врачей назначать данное обследование не всем пациентам. Традиционными симптомами «тревоги» являются нарушение глотания, необъяснимая потеря веса, пальпируемое образование, лимфаденопатия, признаки кровопотери или железодефицита, повторяю-

щаяся рвота и первое появление симптомов у пациентов старше 45–55 лет.

Исследования сообщают о 5–10% риске выявления серьезного заболевания при наличии симптомов «тревоги» в сравнении с 1–2% риском у пациентов без симптомов «тревоги». При этом около 20–40% пациентов с функциональной диспепсией сообщают о значимой потере веса (более 5%) с начала заболевания. Снижение веса возникает как в связи с ограничением обычного для пациента пищевого поведения вследствие появления симптомов, так и с возникновением тревожности [12, 13].

Назначение эндоскопического обследования позволяет исключить значимые для состояния здоровья и прогноза заболевания, подтвердив тем самым наличие функционального нарушения. Однако, несмотря на мировую статистику распространенности функциональной диспепсии, отечественная статистика выводит на первое место хронический гастрит. Понимая, что предварительный диагноз «гастрит» подтверждается заключением эндоскопии, он переходит в категорию основного заболевания. Несмотря на то, что гастрит является морфологическим диагнозом и зачастую клинической симптоматики не имеет, пациенты получают терапию в соответствии с выявленным заболеванием.

Назначая эндоскопическое обследование пациенту с ФД, врач должен исключить морфологическую картину гастрита на основании результатов биопсии. В связи с этим биопсия должна проводиться всем пациентам, подвергнутым гастроскопии для исключения гастрита, хеликобактерной инфекции, атрофии, целиакии, а также новообразований верхних отделов пищеварительной системы. Есть основания предполагать, что ограниченность в назначении морфологической диагностики переводит значимую часть пациентов с функциональной диспепсией в группу пациентов с гастритом [14, 15].

Необходимый объем обследования

Симптомы хронической абдоминальной боли, раннего чувства насыщения, тяжести и переполненности в эпигастрии у пациентов молодого возраста характеризуют ФД, при этом отсутствие симптомов «тревоги» не требует расширенного обследования. Рекомендации предлагают ограничиться стандартными лабораторными тестами, включающими общий анализ крови, клиническую биохимию для контроля функции печени и почек, уровня кальция, функции щитовидной

железы и серологический скрининг целиакии. Также может быть назначено тестирование на хеликобактерную инфекцию с помощью доступных методов (дыхательный тест, антигены в кале, серологический анализ) (рис. 3).

Ультразвуковое исследование брюшной полости позволяет исключить патологию желчевыводящих путей и другие заболевания и на сегодня является рутинным обследованием пациентов гастроэнтерологического профиля. Однако диагностическая ценность и специфичность данного метода в отношении функциональной диспепсии достаточно низкая. Сцинтиграфия и тесты, подтверждающие замедление опорожнения желудка, недостаточно распространены и практически не влияют на тактику лечения пациентов с данной патологией. Огромное практическое значение может иметь «drink test» (питьевой тест), воспроизводящий типичные симптомы диспепсии после употребления небольших объемов жидкости (менее 400 мл, менее 1 ккал/мл), который подтверждает диагноз функционального нарушения. Открытым остается вопрос переоценки состояния и стажа заболевания, по прошествии которого необходимо повторное обследование [16–18].

Оценка психологических нарушений и социального стресса

Распространенность функциональных нарушений в целом и ФД в частности крайне высока. В этиологии и патогенезе диспепсии большое значение придается стрессу и тревожности, которые могут являться как причинным фактором, так и коморбидным состоянием. Многие пациенты активно сообщают об ухудшении симптомов на фоне повышения тревожности, усиления психоэмоциональной нагрузки или ухудшения настроения.

Не учитывая в клинической практике психоэмоциональное состояние, уровень тревожности и депрессии, врач может ходить по «порочному кругу» лечения хронического гастрита. При этом пациенты могут не отвечать на стандартную терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) или антацидами. Для диагностики психологических нарушений рекомендованы Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Score — HADS) и Шкала соматизации (Patient Health Questionnaire — PHQ15) (рис. 4). Использование данных опросников позволяет обосновать наличие психологических нарушений и в соответствии с этим выбрать тактику их коррекции [19, 20].

Следует помнить, что отдельные категории пациентов, в том числе пациенты

Объем диагностики	«Тревожные» симптомы
• Гастроскопия • Общий анализ крови + СОЭ • АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, билирубин • Креатинин, мочевины • ТТГ, Т3, Т4 • Скрининг целиакии • УЗИ брюшной полости • Хеликобактер – Антитела – Аг или ПЦР в кале – Дыхательный тест: уреазный и C13	• Нарушение глотания • Потеря веса необъяснимая • Пальпируемое образование • Лимфаденопатия • Кровь в кале • Признаки кровопотери • Железодефицит • Повторяющаяся рвота • Субфебрилитет • Первое появление симптомов в 45-55 лет

Рис. 3. Объем диагностики и симптомы «тревоги» при функциональной диспепсии

1. боли в желудке	9. сердцебиения и аритмии
2. боли в спине	10. учащение или укорочение дыхания
3. боли в конечностях	11. боли и сложности при половом акте
4. менструальные боли и спазмы	12. запоры, жидкий стул или диарея
5. головные боли	13. тошнота, газообразование и несварение
6. ощущение боли в груди	14. усталость и уменьшение энергии
7. головокружения	15. затруднение засыпания
8. обмороки	
Не беспокоит	+0 баллов
Беспокоит в легкой степени	+1 балл
Умеренное беспокойство	+2 балла
3 и более симптома, вызывающих умеренное беспокойство = соматоформное расстройство чувствительность 78%, специфичность 71% (Kroenke et al., 2010)	

Рис. 4. Шкала соматизации PHQ15

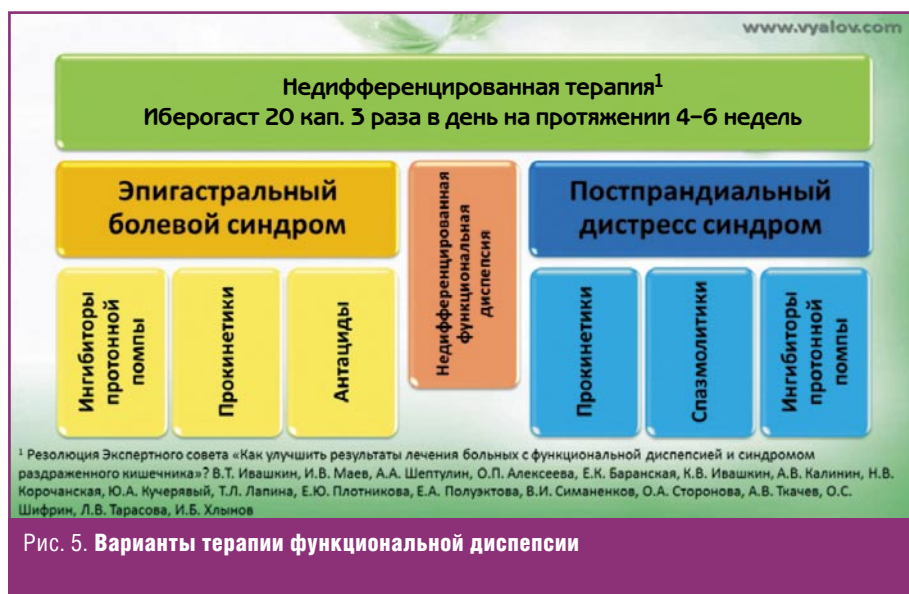
с нервной анорексией, могут оправдывать собственное нежелание принимать пищу появлением симптомов диспепсии. Факторами риска подобных нарушений являются женский пол, молодой возраст, семейный анамнез нарушений пищевого поведения, снижение веса, избыточная физическая активность, страх набора веса более определенных цифр, предшествующее использование различных диет, высокий уровень стресса и психоэмоционального напряжения [21, 22].

Ингибиторы протонной помпы и антациды

Клинические рекомендации и стандарты предполагают начало лечения функциональной диспепсии с назначения ИПП и прокинетики. Несмотря на это, результаты анализа рекомендаций врачей показывают высокую частоту назначения антацидов. В настоящее время антацидные препараты могут использоваться для симптоматиче-

ской терапии проявлений рефлюксной болезни в течение 2 недель. Эффективность антацидных препаратов при функциональной диспепсии не доказана [23, 24].

При преобладающем болевом синдроме рекомендуется начинать терапию с ИПП, которые по результатам исследований эффективны, но не влияют на нарушение моторики — главное звено патогенеза функциональных нарушений. При обоих вариантах диспепсии (эпигастриальная боль и постпрандиальный дистресс) показано назначение прокинетиков. Если терапия начинается с ИПП, то назначается стандартная дозировка дважды в день на 2 недели. При неэффективности используется другой препарат ИПП или удвоенная дозировка. При неэффективности ИПП их прием должен быть приостановлен в связи с повышением риска пищевых инфекций, остеопороза и других нежелательных явлений, связанных с длительным



приемом. Пациенты с функциональной диспепсией, принимающие ИПП, должны быть уведомлены о синдроме отмены, связанном с временным усилением кислотопродукции. Синдром отмены обычно разрешается самостоятельно, при выраженных симптомах возможен эпизодический прием антацидов [25, 26].

По результатам исследований наиболее часто назначаемыми препаратами при функциональной диспепсии являются ингибиторы протонной помпы и антациды.

В то время как в качестве патогенетической терапии должны назначаться прокинетики, восстанавливающие нормальный тонус и моторику желудка.

Патогенетическая терапия функциональной диспепсии

Арсенал прокинетиков, рекомендованных при любом из вариантов функциональной диспепсии, весьма ограни-

чен. Использование метоклопрамида и домперидона ограничено у пациентов с ФД ввиду целого ряда побочных явлений. Домперидон удлиняет интервал Q-T и повышает уровень пролактина, может использоваться для симптоматической терапии тошноты не более 7 дней. К сожалению, несмотря на значительные ограничения, эти препараты в настоящее время широко назначаются врачами. Как более безопасный вариант терапии рассматривается итоприд, блокирующий ацетилхолинэстеразу и взаимодействующий с дофаминовыми рецепторами.

Наиболее интересным с практической точки зрения является комбинированный препарат STW-5 Иберогаст, оказывающий многоцелевое/мульти-таргетное действие. Он предоставляет возможность назначать один препарат и оказывать воздействие одновременно на несколько звеньев патогенеза в раз-

ных отделах пищеварительной системы (рис. 5) [27].

Эффект Иберогаста связан с восстановлением моторики желудка, аккомодации антрального отдела и улучшением эвакуаторной функции, уменьшением висцеральной гиперчувствительности, а также с усилением секреции слизи в желудке и уменьшением газообразования в кишечнике. По препарату проведено огромное число исследований с общим количеством пациентов более 50 000, на основании которых были выполнены метаанализы. По этим данным Иберогаст обладает наивысшим уровнем доказательности 1А при функциональных нарушениях [27, 28].

С практической точки зрения представляет интерес патогенетическое действие Иберогаста на различные звенья заболевания как при функциональной диспепсии, так и при синдроме раздраженного кишечника. Это дает основание применять Иберогаст при сочетанных нарушениях, например ФД + СРК [29].

Экспертный совет гастроэнтерологов во главе с главным гастроэнтерологом Минздравсоцразвития РФ академиком В.Т.Ивашкиным рекомендуют использовать Иберогаст в качестве стартовой терапии у всех пациентов с функциональной диспепсией. Действительно, подобная стартовая терапия будет достаточно эффективно устранять симптомы на период проведения диагностики у пациентов группы риска. У пациентов, не требующих масштабной диагностики, неэффективность Иберогаста должна послужить поводом для подтверждения диагноза и проведения обследования [30].

Адаптированная тактика ведения пациентов с функциональной диспепсией представлена на рас. 6.

Немедикаментозная терапия и приверженность к лечению

Пациенты с диспепсией различным образом отвечают на терапию, возможно, это связано с разнородностью причин или различным вкладом каждого из факторов в патогенез заболевания. У многих пациентов положительный результат показывают использование диеты, изменения образа жизни, коррекция физической активности, альтернативная терапия, в том числе йога, акупунктура. У пациентов, особенно с недостаточной эффективностью стандартной медикаментозной терапии, следует применять междисциплинарный подход, сочетая медикаментозные и немедикаментозные методы лечения [31].

Рекомендуются различные диеты исключения, убирающие из рацио-

Иберогаст®



Уникальный¹ растительный нормокинетик с клинически доказанной эффективностью² (класс 1A)³ для многоцелевой терапии функциональной диспепсии и СРК⁴



 **Расслабляет и/или тонизирует участки ЖКТ с нарушенной моторикой**

 **Уменьшает основные симптомы СРК и функциональной диспепсии (боль, нарушения стула, жжение в эпигастрии, раннее насыщение, чувство переполнения, тошнота)⁴**

 **Снижает висцеральную гиперчувствительность⁵**

 **Начинает действовать с первых минут⁶**



L.RU.MKT.CC.04.2017.1733

1. Уникальность комбинации 9 лекарственных подтверждается патентом Евразийского патентного ведомства № 019477 от 30.04.2014, дата подачи заявки 25.06.2009.

2. При исследовании 315 пациентов с функциональной диспепсией на 56 день наблюдалось достоверное улучшение симптомов со стороны ЖКТ (в том числе эпигастриальной и спастической боли в животе) при приеме Иберогаста (на 6,9 ± 4,8 балла) по сравнению с группой плацебо (на 5,9 ± 4,3 балла), p < 0,05, von Arnim U., Peitz U., Vinson B., Gundermann K.J., Mafertheiner P. STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. Am J Gastroenterol. 2007 Jun; 102(6):1268-75.

3. Functional Gastrointestinal Diseases – Effective Treatment Using Multi-Target Therapy // G-TELEX 02.2011.

4. Ottlunger B., Storr M., Mafertheiner P., Altescher HD. STW 5 (Iberogast®) – a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. Wien Med Wochenschr. 2013 Feb; 163(3-4):65-72.

5. Liu CY, Müller MH, Glätzle J, Weiser D, Kolber O, Enck P, Grundy D, Kreis ME. The herbal preparation STW 5 (Iberogast®) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil 2004; 16: 759 – 64.

6. По данным исследования 272 пациентов самое раннее значимое улучшение симптомов определялось через 5 минут, а клинически значимое улучшение симптомов происходило в среднем через 15-30 минут. Vinson BR, Holtmann G. Onset of Action and Efficiency of STW 5 in the Clinical Setting in Patients With Functional Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome // Gastroenterology. 2013. - V.144, Issue 5, S.1, S682.

Иберогаст®. Капли для приема внутрь. **Показания к применению:** для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженного кишечника), проявляющихся тяжестью в эпигастриальной области, спазмами желудка или кишечника, отрыжкой, тошнотой, метеоризмом, запором, диареей или их чередованием, а также в составе комплексной терапии гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. **Способ применения и дозы:** внутрь, по 20 капель 3 раза в день, перед или во время еды, с небольшим количеством воды. Длительность терапии составляет 4 недели. Увеличение продолжительности и проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, калькулезный холецистит. Возраст до 18 лет из-за недостаточности клинических данных. **С осторожностью:** заболевания печени, алкоголизм, черепно-мозговая травма, заболевания головного мозга - из-за содержания этанола в препарате. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** не рекомендовано. **Побочное действие:** возможны аллергические кожные реакции, одышка, а также тошнота, рвота, диарея. **Особые указания:** следует учитывать возможность взаимодействия с лекарственными средствами, метаболизм которых осуществляется с участием системы цитохрома P450 (корни солодки, плоды расторопши, цветы ромашки могут оказывать ингибирующее действие на ряд изоферментов цитохрома P450). В случае ухудшения состояния или при сохранении симптомов свыше 14 дней необходима консультация врача. Следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в том числе, управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера и оператора). **Рег. номер:** ЛП-000094, **инструкция по применению** от 13.01.2016. Полную информацию смотрите в инструкции по применению. Держатель регистрационного удостоверения: Байер Консьюмер Кэр АГ, Петер Мериян Штрассе 84, 4052 Базель, Швейцария.

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, стр. 2. Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс 8 (495) 231-12-02
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

на продукты, являющиеся триггерами симптомов, и продукты потенциального риска. Эффективны техники релаксации и дыхательная гимнастика. Пациентам с выявленной соматизацией, тревогой, депрессией и субклинической депрессией показана психотерапия. Основной сложностью остается техника направления пациента к психотерапевту. Вспомогательным инструментом может служить Госпитальная шкала тревоги и депрессии и Шкала соматизации [32].

В лечении функциональных нарушений огромное значение имеют взаимоотношения врача и пациента. Приверженность к лечению повышает разъяснение причин появления симптомов, обучение и переубеждение пациента, а также рекомендации по самостоятельному купированию симптомов [33].

Выводы

1. При диагностике диспептического синдрома и назначении эндоскопического обследования необходимо рутинное взятие биопсии для проведения гистологического исследования. При отсутствии симптомов «тревоги» диагноз может быть поставлен на основании клинической картины и ответа на лечение.
2. У пациентов с функциональными нарушениями необходима рутинная диагностика депрессии, тревожности и соматизации с использованием опросников HADS и PHQ15 или комплексная оценка клинических маркеров соматизации.
3. В качестве стартовой терапии и в период проведения диагностики возможно применение многоцелевой терапии Иберогастом как патогенетической терапии, воздействующей на ключевые процессы — нарушение моторики и висцеральную гиперчувствительность. При назначении ингибиторов протонной помпы важен учет синдрома «отмены» и переоценка эффективности терапии после начального этапа лечения. Антациды не рекомендованы как основа лечения диспепсии. В коррекции функциональной диспепсии важно применение подхода, включающего немедикаментозные методы лечения. ■

Литература

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1257–1261.
2. Ford A.C., Marwaha A., Lim A. et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 830–837.e2.

3. Houghton L.A., Heitkemper M., Crowell M.D. et al. Age, gender and women's health and patient // *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1332–1343.
4. Vanheel H., Vanuytsel T., Van Oudenhove L. et al. Postprandial symptoms originating from the stomach in functional dyspepsia // *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25: 911–e703.
5. Hungin A.P., Hill C., Raghunath A. Systematic review: frequency and reasons for consultation for gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia // *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 331–342.
6. Stanghellini V., Chan F.C.L., Hasler W.L. et al. Gastrointestinal disorders // *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1380–1392.
7. Farré R., Vanheel H., Vanuytsel T. et al. In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distention correlates with meal-related symptom severity // *Gastroenterology*. 2013; 145: 566–573.
8. NICE Clinical Guideline 184. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. September 2014.
9. Talley N., Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia // *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 2324–2337.
10. Ford A.C., Marwaha A., Lim A. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 401–409.
11. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G. et al. Initial poor quality of life and new onset of dyspepsia: results from a longitudinal 10-year follow-up study // *Gut*. 2007; 56: 321–327.
12. Kapoor N., Bassi A., Sturges R. et al. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service // *Gut*. 2005; 54: 40–45.
13. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al. Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology*. 2006; 130: 1466–1479.
14. Horowitz N., Moshkowitz M., Leshno M. et al. Clinical trial: evaluation of a clinical decision-support model for upper abdominal complaints in primary-care practice // *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 1277–1283.
15. Heikkinen M., Pikkarainen P., Takala J. et al. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice // *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30: 519–523.
16. Stanghellini V., Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? // *Gut*. 2014; 63: 1972–1978.
17. Boeckxstaens G.E., Hirsch D.P., Van Den Elzen B.D.J. et al. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: relationship with proximal stomach function // *Gastroenterology*. 2001; 121: 1054–1063.
18. Spiegel B.M., Gralnek I.M., Bolus R. et al. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? // *Gastrointest Endosc*. 2005; 62: 892–899.
19. Soo S., Forman D., Delaney B.C. et al. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia // *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1817–1822.
20. Drossman D.A., Whitehead W.E., Toner B.B. et al. What determines severity among patients with painful functional bowel disorders? // *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 974–980.
21. Santonicola A., Siniscalchi M., Capone P. et al. Prevalence of functional dyspepsia and its subgroups in patients with eating disorders // *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 4379–4385.
22. Talley N.J., Locke G.R., Saito Y.A. et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study // *Gastroenterology*. 2015; 149: 340–349.
23. Delaney B., Ford A.C., Forman D. et al. Initial management strategies for dyspepsia // *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4: CD001961.
24. Thomas E., Wade A., Crawford G. et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action) — a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 595–602.
25. Wang W.H., Huang J.Q., Zheng G.F. et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 178–185.
26. Reimer C., Søndergaard B., Hilsted L. et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy // *Gastroenterology*. 2009; 137: p. 80–87.
27. Holtmann C., Nandurkar S., Talley N.J. et al. Herbal medicine for the treatment of functional dyspepsia: a systematic review of the literature and meta-analysis // *Gastroenterology*. 2007; suppl. 2. Abstract W1204.
28. Otlinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.-D. STW 5 (Iberogast) — a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders // *Wien Med Wochenschr*. 2013; 163: 65–72.
29. Madisch A., Holtmann G., Plein K., Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial // *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 19: 271–279.
30. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Алексеева О.П., Баранская Е.К., Ивашкин К.В., Калинин А.В., Корочанская Н.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Плотицкова Е.Ю., Полуэктова Е.А., Симаненков В.И., Сторонова О.А., Ткачев А.В., Шифрин О.С., Тарасова Л.В., Хлынов И.Б. Резолюция Экспертного совета «Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника?» // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт.* 2016; 26 (2): 101–104.
31. Lacy B.E., Weiser K.T., Kennedy A.T. et al. Functional dyspepsia: the economic impact to patients // *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 170–177.
32. Böhn L., Störsrud S., Törnblom H. et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life // *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 634–641.
33. Ward B.W., Wu W.C., Richter J.E. et al. Long-term followup of symptomatic status of patients with noncardiac chest pain: is diagnosis of esophageal etiology helpful? // *Am J Gastroenterol*. 1987; 82: 215–218.

Опыт совместной разработки перспективных вновь синтезированных химических соединений с антифунгальной активностью

Н. П. Евстигнеева*, ¹, доктор медицинских наук

Н. А. Герасимова*, кандидат биологических наук

Е. В. Вербицкий**, кандидат химических наук

С. Г. Толщина**, кандидат химических наук

Н. В. Зильберберг*, доктор медицинских наук

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

Р. И. Ишметова**, кандидат химических наук

Г. Л. Русинов**, кандидат химических наук

О. Н. Чупахин**, доктор химических наук, профессор, академик РАН

В. Н. Чарушин**, доктор химических наук, профессор, академик РАН

* ГБУ СО УрНИИДВИ МЗ СО, Екатеринбург

** ФГБУН ИОС им. И. Я. Постовского Уральского отделения РАН, Екатеринбург

Резюме. В статье приведен анализ изучения биологических свойств и спектра антифунгальной активности новых 210 фармакологически активных гетероциклических соединений в отношении 8 видов антропо- и зооантропофильных дерматофитов с применением верифицированного метода двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде.

Ключевые слова: гетероциклические соединения, антропофильные и зооантропофильные дерматофиты, противогрибковые препараты, антифунгальное действие, фунгистатическая активность.

Abstract. The evaluation of biological properties and various antifungal activities for new 210 heterocyclic compounds against 8 species of anthropophilic and zooanthropophilic dermatophytes has been performed. It has been performed by a verified method of double serial dilutions in liquid nutrient medium.

Keywords: heterocyclic compounds, anthropophile dermatophytes, zooanthroponosis dermatophytes, antifungal activity, antifungal effect, fungistatic activity.

Поверхностные микозы кожи являются актуальной междисциплинарной проблемой во всех странах мира. По данным ВОЗ около 20% населения мира страдает микозами [1]. Согласно данным международных эпидемиологических проектов, посвященных изучению распространенности грибковой и негрибковой патологии стопы среди населения европейских государств, включая Россию и 6 стран Юго-Восточной Азии, грибковые инфекции занимают первое место (34,5%) среди всей выявленной патологии стопы. Микоз стоп выявлялся в 22,3% случаев при обращении к участковым (семей-

ным) врачам-терапевтам и до 29% случаев — к дерматологу [2]. Заболеваемость микозом стоп неуклонно возрастает, объясняя общий рост заболеваемости дерматофитией, не всегда сдерживаемой с появлением новых антимикотиков. Излеченный микоз стоп при неизлеченном ониомикозе (стойкий резервуар), как правило, рецидивирует. Заболеваемость микозами стоп и ониомикозами выросла в 2,5 раза за последние 10 лет, с ежегодным приростом около 5% [3]. При этом особенно важно иметь эффективные лекарственные препараты, соответствующие современным клиническим особенностям микозов стоп [4].

В Российской Федерации в 2015 г. было зарегистрировано 180008 новых больных с микозом стоп и кистей, в том числе 67,1% — с ониомикозом [5]. Уровень

заболеваемости населения микозом стоп и кистей в различных федеральных округах (ФО) России значительно варьирует: от 184,8 случая на 100 тыс. населения в Дальневосточном ФО до 64,1 в Северо-Кавказском при среднероссийском показателе 123,1 случая на 100 тыс. населения.

Рост потребности в отечественных антифунгальных препаратах, пригодных для медицинского применения, опережает реальные результаты их скрининга и целенаправленной химической трансформации [6].

На российском фармрынке имеется более 200 препаратов, в регистре лекарственных средств (РЛС) России представлено порядка 40 зарегистрированных топических препаратов — наружных противогрибковых средств (на основе аллиламинов —

¹ Контактная информация:
evstigneeva-np@yandex.ru

46,2%, азолов — 38,5%), из которых 30,8% отечественного производства. В РСЛ России представлено 50 противогрибковых препаратов системного действия (на основе азолов — 70,0%, аллиламинов — 30,0%), доля отечественных препаратов из них — 42,0% [7, 8].

Основной целью стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. является развитие передовых технологий и внедрение на их основе инновационных продуктов. Актуальность разработки отечественных лекарственных средств подтверждается принятой Правительством РФ Стратегией и Федеральной целевой программой развития фармацевтической промышленности в России «Фарма 2020» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года»). В научной платформе «фармакология» приоритетным направлением является создание библиотек соединений, перспективных для разработки фармакологически активных препаратов, поиск фармакологически активных веществ в рядах химических соединений [9]. Несмотря на достаточно обширный класс разнообразных химических соединений как природного происхождения, так и полученных путем химического синтеза, обладающих специфической активностью в отношении патогенных грибов, существующие антимикотические препараты полностью не решают проблемы этиологической терапии микозов.

Трудности лечения определяются локализацией и характером патологического процесса, а также хроническим течением заболевания и частыми рецидивами. Наличие у пациентов нарушений в иммунной системе, периферической иннервации и кровоснабжении на фоне сопутствующих заболеваний, длительного приема антибактериальных и цитостатических препаратов, влияния вредных факторов внешней среды ослабляет устойчивость организма к патогенным грибам [3].

В настоящее время в клинической практике имеется определенный выбор препаратов системного и локального действия, обладающих антимикотической активностью, но вызываемые ими побочные или токсические эффекты нередко ограничивают их применение в медицинской практике. Производные имидазола и триазола (кетоназол,

итраконазол, бифоназол, оксиконазол, флуконазол, клотримазол) при системном применении в разной степени обладают гепато- и нефротоксичностью, неблагоприятным действием на органы эндокринной системы, при местном применении способствуют возникновению аллергических реакций. Производные группы аллиламинов (тербинафин, толнафат, нафтифин) при системном применении оказывают побочное действие на желудочно-кишечный тракт. При длительном местном применении могут вызывать аллергические реакции [10]. Отмечается резистентность дерматофитов, в частности *T. rubrum*, к тербинафину (15,1%), итраконазолу (20,0%), флуконазолу (48,2%) [11].

В связи с этим поиск, разработка и внедрение в практическое здравоохранение высокоактивных и малотоксичных лекарственных средств, способных специфически воздействовать на патогенные грибы, не оказывая при этом нежелательного действия на организм, является актуальным.

Целью настоящей работы был мишень-направленный поиск фармакологически активных вновь синтезированных химических соединений, перспективных для создания фармакологических препаратов, обладающих фунгистатическим действием, с последующим изучением их биологических свойств, в том числе спектра антимикотической активности.

Материалы и методы исследования

Оценка антифунгальной активности проводилась *in vitro* с использованием тест-культур дерматофитов, с изученными биохимическими и серологическими свойствами, из Российской коллекции патогенных грибов: *T. rubrum* РКПГ F 1408, *T. mentagrophytes* var. *gypseum* РКПГ F 1425, *T. tonsurans* РКПГ F 1458, *T. violaceum* РКПГ F 1393/658, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* РКПГ F 1229, *T. schoenleinii* РКПГ F 235/25, *E. floccosum* РКПГ F 1174, *M. canis* РКПГ F 1403, *Candida albicans* РКПГ Y 401/NCTC 885/653.

Фунгистатическую активность химических соединений определяли методом двукратных серийных разведений. Тестируемые химические соединения и контроли растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО), исходное разведение 1000 мкг/мл готовили на дистиллированной сте-

рильной воде; рабочие концентрации (от 100 мкг/мл до 0,19 мкг/мл) готовили с применением жидкой питательной среды Сабуро.

Из культуры грибов готовили инокулюм по стандарту мутности 10^8 КОЕ/мл. В каждую пробирку с разведенным препаратом вносили взвесь культуры гриба. Инкубировали при 27 °C 14 дней. В каждом тесте использовали положительный и отрицательный контроль. Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) определяли визуально как наименьшую концентрацию, которая ингибирует рост культуры гриба. В опыте с *C. albicans* МИК определяли визуально как наименьшую концентрацию, которая ингибирует рост, что подтверждалось отсутствием помутнения и осадка [12, 13]. В качестве контрольных субстанций использовали тербинафин, итраконазол, флуконазол (Sigma-Aldrich, США).

Результаты исследования

В Уральском НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ СО проведено экспериментальное доклиническое изучение противогрибковой активности 210 новых гетероциклических соединений азинового ряда, синтезированных в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук.

Проведенные исследования показали, что 105 соединений (50,0%) обладали разной степенью фунгистатической активности (рис. 1).

Высокая фунгистатическая активность (МИК 0,19–6,25 мкг/мл) *in vitro* отмечалась у 36 (17,1%) химических соединений и их изомеров. Умеренная фунгистатическая активность (МИК 12,5–25 мкг/мл) регистрировалась у 31 (14,8%) вещества. 38 (18,1%) вновь синтезированных химических соединений обладали слабой фунгистатической активностью (МИК 50–100 мкг/мл).

Высокую фунгистатическую активность в отношении протестированных штаммов дерматофитов показали 9 химических соединений (8,6%). У 8 (7,6%) вновь синтезированных химических соединений высокая противогрибковая активность отмечена в отношении *T. rubrum*, у 5 (4,8%) — в отношении *T. schoenleinii*, у 4 (3,8%) — в отношении *E. floccosum*, по одному — в отношении *M. canis* (0,9%); *T. rubrum* и *T. interdigitale* (0,9%); *T. rubrum* и *E. floccosum* (0,9%); *T. rubrum*, *T. violaceum*, *E. floccosum* (0,9%); *T. rubrum*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii*,

E. floccosum, *M. canis* (0,9%); *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. interdigitale*, *E. floccosum*, *M. canis* (0,9%); *T. interdigitale* и *E. floccosum* (0,9%); *T. violaceum* и *M. canis* (0,9%); *T. interdigitale*, *T. schoenleinii*, *E. floccosum*; *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii*, *E. floccosum* (0,9%).

Отмечена умеренная фунгистатическая активность (МИК 12,5–25 мкг/мл) у 10 (9,5%) вновь синтезированных химических веществ в отношении *T. rubrum*; у 7 (6,7%) — в отношении *E. floccosum*; у 3 (2,9%) — в отношении *T. interdigitale*; у 2 (1,9%) — в отношении *M. canis*, у 2 (1,9%) — в отношении *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, по одному веществу в отношении *T. violaceum* (0,9%), *T. rubrum* и *T. mentagrophytes* var. *gypseum* (0,9%). Пять химических соединений показали широкий спектр антифунгальной активности — в отношении трех видов грибов *T. rubrum*, *T. interdigitale*, *M. canis* (0,9%) и *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *E. floccosum* (0,9%); в отношении четырех видов *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *T. violaceum*, *E. floccosum* (0,9%); в отношении пяти видов *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii*, *E. floccosum* (0,9%) и в отношении шести видов *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *T. violaceum*, *T. interdigitale*, *E. floccosum*, *M. canis* (0,9%).

Треть новых химических соединений проявили антифунгальную активность различной степени выраженности в отношении основных возбудителей микоза ногтей, кистей и стоп — *T. rubrum*, *E. floccosum*, *T. interdigitale*, в отношении зооантропофильных дерматофитов, вызывающих заболевания у животных и человека (*M. canis*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*), — 23,6–20,9% соответственно. Противогрибковая активность вновь синтезированных химических соединений в отношении различных видов дерматофитов представлена на рис. 2. Фунгистатическая активность химических соединений различной степени выраженности представлена на рис. 3.

Синтезирован ряд новых 3-замещенных имидазотетразинов, содержащих азолильные, аминопиридилные и алкоксильные заместители, и установлено, что они обладают широким спектром действия, ингибируя рост у 6–8 культур грибов рода *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum* с минимальной ингибирующей концентрацией в диапазоне 0,75–25 мкг/мл. Наибольшая активность имидазотетразинов наблюдалась в отношении *T. rubrum*, *T. violaceum*, *E. floccosum* (МИК

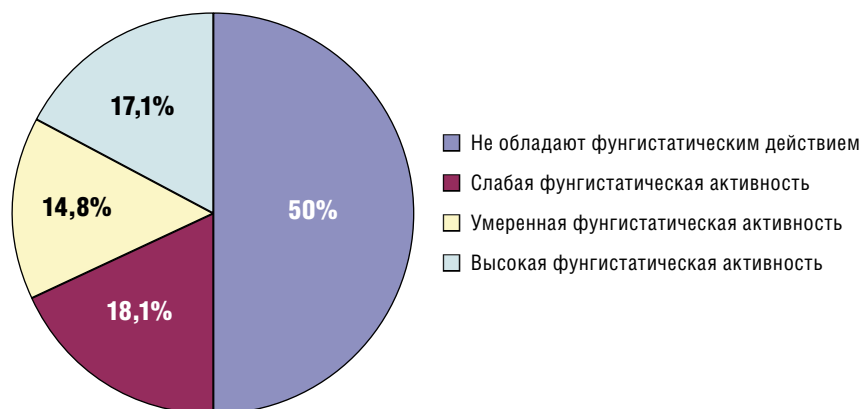
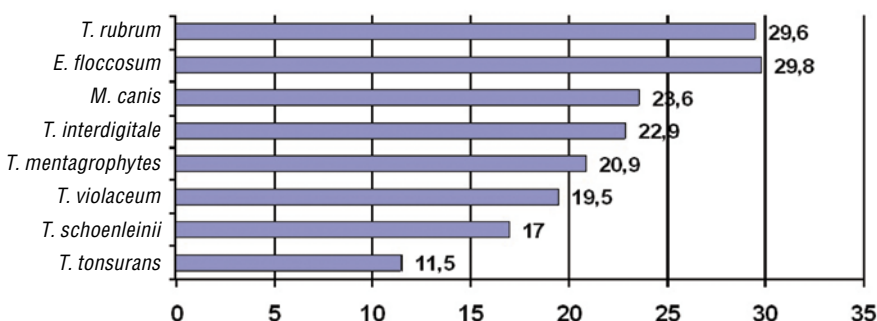
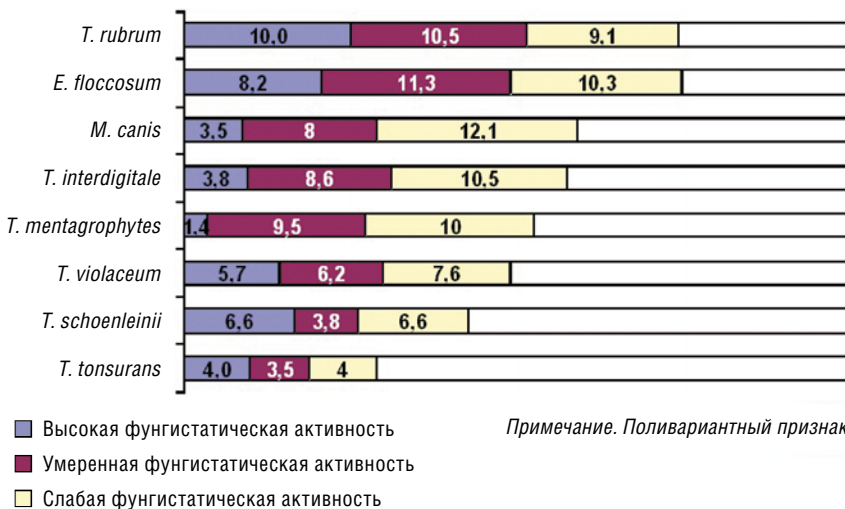


Рис. 1. Фунгистатическая активность вновь синтезированных химических соединений (n = 210)



Примечание. Поливариантный признак.

Рис. 2. Фунгистатическая активность новых синтезированных химических соединений в отношении видов дерматофитов



Примечание. Поливариантный признак.

Рис. 3. Фунгистатическая активность различной степени выраженности новых синтезированных химических соединений в отношении видов дерматофитов

1,5–6,25 мкг/мл) [14]. Проведен поиск антифунгальных соединений у синтезированных производных 2,3-дицианопиразина и отмечена корреляция антифунгальной (МИК — 12,5–25 мкг/мл) и антимикобактериальной активности [15].

В результате изучения биологических свойств и спектра антифунгальной активности фармакологически активных новых гетероциклических производных в ряду диазинов и тетразинов установлены перспективы разработки фармакологических

препаратов для 36 (17,1%) химических соединений, создана библиотека перспективных химических субстанций, обладающих высокой фунгистатической активностью к широкому спектру клинически значимых видов дерматофитов. ■

Литература

1. Coogan M. M., Fidel P. L., Komesu M. C., Maeda L. P. Candida and Mycotic Infections // Adv. Dent. Res. 2006. Vol. 19. P. 130–138.
2. Сергеев А. Ю., Бучинский О. И., Мокина Е. В., Жарикова Н. Е. Проект «Ахиллес»: эпидемиология и этиология микозов стопы и онихомикозов в конце XX века // Росс. журн. кожных и венерических болезней. 2002. № 5. С. 47–50.
3. Сергеев В. Ю., Сергеев А. Ю. Дерматофитии: новое в диагностике, терапии и профилактике наиболее распространенных микозов человека // Consilium Medicum. 2008. № 1. С. 30–35.
4. Наружная терапия микозов стоп. Пособие для врачей / Под ред. Сергеева Ю. В. М.: Национальная академия микологии. 2005. 20 с.
5. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи (Статистические материалы). М., 2016. 206 с.
6. Катлинский А. В., Сазыкин Ю. О., Бибикова М. В., Орехов С. Н. Основные направления поиска и создания новых антифунгальных препаратов. В кн.: Успехи медицинской микологии / Под общей научной ред. акад. РАЕН Ю. В. Сергеева. Т. 3. М.: Национальная академия микологии, 2004. 334 с. С. 59–62.
7. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств. 22-й вып. / Гл. ред. Г. Л. Вышковский. М.: ВЕДАНТА, 2013. 1428 с.
8. http://www.rlsnet.ru/news_101744.htm.
9. Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года.
10. Шилова И. Б. Изучение производного тиазолидин-2,4-диона (микозидина) в качестве потенциального противогрибкового средства. Автореф. ... к.м.н. Старая Купавна, 2007.
11. Медведева Т. В. Сравнительная характеристика системных антимикотиков в терапии микозов кистей и стоп с онихомикозом. Автореф. ... к.м.н. СПб, 2004.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. чл.-корр. РАМН, профессора Р. У. Хабриева. 2-изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 832 с.
13. Кубанова А. А., Степанова Ж. В., Гуськова Т. А., Пушкина Т. В., Крылова Л. Ю., Шилова И. Б., Тренин А. С. Методические указания по изучению противогрибковой активности лекарственных средств. В кн.: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с. С. 578–586.
14. Ишметова Р. И., Игнатенко Н. К., Белянинова И. А., Толщина С. Г., Коротина А. В., Слепухин П. А., Евстигнеева Н. П., Зильберберг Н. В., Аминев П. Г., Кунгуров Н. В., Русинов Г. Л., Чупахин О. Н. Синтез и противогрибковая активность 3-замещенных имидазо [1,2-b] [1,2,4,5]тетразинов // Известия Академии наук. Серия химическая. 2015, № 9, с. 2100–2105.
15. Verbitskiy E. V., Slepukhin P. A., Kravchenko M. A., Skorniyakov S. N., Evstigneeva N. P., Kungurov N. V., Zil'berberg N. V., Rusinov G. L., Chupakhin O. N., Charushin V. N. Synthesis, antimycobacterial and antifungal evaluation of some new 1-ethyl-5- (hetero) aryl-6-styryl-1,6-dihydropyrazine-2,3-dicarbonitriles // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2015, Vol. 25, Is. 3, p. 524–528.

Место проведения: г. Москва,
Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36

2017

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕССИЙ ДЛЯ ВРАЧЕЙ ПОЛИКЛИНИК

«Амбулаторный прием»



20 | ПАЛЛИАТИВНАЯ
июня | ПОМОЩЬ
В ПОЛИКЛИНИКЕ

Участие в сессии бесплатное

Заявка по учебному мероприятию предоставляется в Комиссию по оценке НМО



РЕКЛАМА



Регистрация на сайте: www.mediexpo.ru
Тел.: +7 (495) 721-88-66

Сердечно-сосудистые риски у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: возможности улучшения прогноза

Г. И. Нечаева¹, доктор медицинских наук, профессор
Е. В. Семенова

ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск

Резюме. В статье проведен обзор данных современной литературы по наличию сердечно-сосудистых рисков у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. Проведена оценка прогностической ценности вариантов и возможностей лечения в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и исходов у этой категории пациентов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистый риск, системные заболевания соединительной ткани, атеросклероз.

Abstract. The article reviews the data of modern literature on the presence of cardiovascular risks in patients with systemic connective tissue diseases. The prognostic value of options and treatment options for cardiovascular diseases and outcomes in this patients was estimated.

Keywords: Cardiovascular risk, connective tissue diseases, atherosclerosis.

ХХI век отметился увеличением больных ревматологического профиля. На сегодняшний день только в Российской Федерации более 12 млн человек страдают системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ). По данным исследований частота развития сердечно-сосудистых осложнений среди указанных пациентов превышает таковые значения в общей популяции [1]. Массив научных данных, полученный в результате крупных многоцентровых исследований, позволяет утверждать, что иммунно-воспалительный каскад при СЗСТ способствует прогрессированию атеросклеротического процесса [2]. У данных пациентов отмечается высокий уровень сердечно-сосудистой заболеваемости. Оценка традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не отражает действительного прогноза этих больных [3].

Причиной преждевременной смерти у половины умерших пациентов с ревматологическими заболеваниями является патология сердечно-сосудистой системы, связанная с атеросклерозом (АС) сосудов, а не с воспалительным поражением структур сердца [3]. Так, риск преждевременной смерти у пациентов с ревматоидным артритом (РА) схож с риском пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) [4]. Патогенетические механизмы и клиническая картина сердечно-сосудистой коморбидности сильно варьируют в зависимости от нозологии ревматологического заболевания, но АС ассоциирован со всеми СЗСТ [5].

К настоящему моменту времени доказано, что за 10-летний период с момента постановки диагноза РА сердечно-сосудистые осложнения развиваются у трети больных. Субклинический атеросклероз в виде утолщения комплекса интима-медиа магистральных артерий выявляется у большинства больных РА, а у четверти пациентов атеросклеротический процесс проявляет-

ся клинически в виде ишемической болезни сердца (ИБС) (стенокардия, инфаркт миокарда) и периферического АС. Атеросклеротические поражения у пациентов с СЗСТ имеют некоторые особенности. При исследовании коронарных артерий, как правило, выявляется многососудистое поражение с небольшим количеством критических стенозов. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ для больных РА характерна безболевая ишемия миокарда [6]. Состояние коронарного русла у пациентов с аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани напоминает изменения при СД. Однозначной оценки роли активности ревматоидного артрита для прогноза атеросклеротического поражения сосудов не существует. Если наличие ревматоидного фактора в плазме крови больных РА (серопозитивный артрит) четко ассоциируется с увеличением риска развития сосудистых осложнений, то активность болезни, определяемая с помощью специальных ревматологических индексов, не всегда коррелирует с частотой развития инфар-

¹ Контактная информация:
profnechaeva@yandex.ru

ктов миокарда [7]. Другое дело увеличение концентрации С-реактивного белка (СРБ) плазмы крови. Данный факт имеет важнейшее прогностическое значение [4]. Следовательно, вне зависимости от стадии ревматологического заболевания тактика врача, направленная на снижение сердечно-сосудистых рисков, должна быть агрессивной по отношению к воспалительным изменениям в организме [10].

Липидный спектр у больных ревматоидным артритом характеризуется повышением уровня триглицеридов и снижением концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), увеличением коэффициента атерогенности [11]. Кроме того, у пациентов с РА и при системной красной волчанке (СКВ) среди ЛПВП могут увеличиваться провоспалительные фракции ЛПВП, которые отвечают за окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и образование пенных клеток [12].

Распространенность дислипидемии при СКВ варьирует от 30% во время постановки диагноза до 60% или больше после трех лет течения болезни. Клинические проявления атеросклеротического поражения коронарных артерий встречаются у 5–15% молодых женщин с СКВ, наличие бессимптомных атеросклеротических бляшек в экстракраниальном отделе брахиоцефальных артерий выявляются у 40% пациентов. По данным американских авторов у пациенток молодого и среднего возраста, страдающих СКВ, инфаркт миокарда развивается в 50 раз чаще, чем в популяции [12]. Ускоренное развитие АС при СКВ вызвано специфическими патологическими процессами, связанными с самой болезнью и ее терапией [13, 25]. Большое значение в прогрессировании АС имеет вторичный антифосфолипидный синдром, развивающийся у 25% больных СКВ [13].

Популяционные исследования продемонстрировали увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с псориазом и псориатическим артритом (ПА). Этот риск увеличивается у пациентов с тяжелыми фенотипами заболевания, такими как тяжелый псориаз и костно-мышечное воспаление. У пациентов с ПА выявлено значимое увеличение количества триглицеридов, ЛПНП, Апо В, инсулина, модели гомеостаза, индекса массы тела.

Количество и размеры ЛПНП высоко коррелировали с величиной толщины интима-медиа (ТИМ) [14].

Высокие уровни биомаркеров воспаления также предсказывают развитие клинически значимых сердечно-сосудистых событий у этих пациентов [15]. Известно, что СРБ даже в физиологических концентрациях способен оказывать проатерогенное действие у человека. СРБ способен непосредственно ускорять активацию моноцитов путем высвобождения цитокинов и мощного вазоконстриктора эндотелина-1. Подтверждением этому служит обнаружение участков повышенной концентрации СРБ в интима артерий в области формирующихся атеросклеротических бляшек. Причем аккумуляция СРБ в стенке сосудов опережает появление моноцитарной инфильтрации субэндотелиального слоя. СРБ активирует систему комплемента — важнейшее звено атерогенеза [16]. Атерогенный профиль липидов чаще всего связан с воспалительной реакцией. Воспалительные цитокины и особенно ФНО- α причастны к патогенезу и РА, и АС.

Усугубляющую роль в формировании атеросклеротических заболеваний сердца у пациентов с СЗСТ играет назначение преднизолона, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), которые способствуют развитию эндотелиальной дисфункции, повышению артериального давления и инсулинорезистентности. Перечисленные факторы совместно с низкой физической активностью пациентов с заболеваниями суставов способствуют развитию кластерного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний — «метаболическому синдрому» [10].

При этом в формировании коморбидности воспалительных аутоиммунных заболеваний и атеросклероза необходимо учитывать и эффекты лептина [17].

Иммунологические и метаболические маркеры (IgM, циркулирующие иммунные комплексы, провоспалительные цитокины, Th0/Th1 лимфоциты и гомоцистин) также вовлекаются в развитие атеросклеротических заболеваний [18].

Представленные в литературе исследования по развитию субклинического АС при СКВ, РА и СД и у здоровых добровольцев отмечают

влияние не только традиционных, но и заболевание-связанных факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани [19].

Таким образом, преждевременный АС у данной категории пациентов требует лечения и профилактики по традиционным факторам риска [20], таким как дислипидемия, курение, ожирение, нарушение углеводного обмена, одновременно с заболевание-связанными воспалительными проявлениями при СЗСТ. Основные возможности снижения ССЗ это медикаментозная и немедикаментозная коррекция факторов риска и тщательный контроль активности заболевания [21, 22].

В связи с изложенным выше у пациентов с СЗСТ для нормализации холестерина обмена, улучшения эндотелиальной функции предлагается применение розувастатина. Согласно результатам исследования RORA-AS продолжительный прием розувастатина у пациентов с РА с выявленным АС уменьшает артериальную жесткость ($7,10 \pm 3,14\%$ базальная до $8,70 \pm 2,98\%$ в конце исследования ($p < 0,001$)), значимо улучшает индекс аугментации ($p < 0,05$), размеры атеросклеротических бляшек ($p = 0,001$). Полученные данные достоверно коррелируют с функцией эндотелия, измеренной методом FMD (flow-mediated vasodilation) [23].

Но и этот предложенный вариант решения лечения и профилактики сердечно-сосудистой патологии при СЗСТ на сегодняшний день не имеет однозначных выводов. Имеются данные, что лечение статинами при СЗСТ приводило к противоречивым результатам в отношении уменьшения сердечно-сосудистого риска [24].

А какое значение на формирование АС имеет тщательный контроль активности заболевания? Проведенный обзор литературы по лечению ревматологических заболеваний на сегодняшний день позволяет остановить внимание на результатах при лечении цитостатиками (метотрексат) и новыми биологическими агентами. Накопленный опыт их применения свидетельствует о возможности достижения контроля активности патологического процесса в отсутствие значимых проявлений токсичности у большинства больных. Разработка методов биологической терапии является одним из наиболее

перспективных направлений патогенетической терапии иммуновоспалительных ревматологических заболеваний [24–26].

Традиционные болезнь-модифицирующие препараты (БМП) (такие как метотрексат, сульфасалазин, планквенил) имеют защитную роль против факторов риска ССЗ за счет доказанного уменьшения воспаления. Среди БМП метотрексат — самый широко используемый препарат, известный как «якорный» для РА, однако механизмы его противовоспалительного действия понятны не до конца. Известно, что метотрексат увеличивает уровни общего холестерина (ОХС), ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов при РА. Однако нарушения холестеринового обмена согласно общим представлениям не вызывают увеличения сердечно-сосудистого риска из-за «гасящих» воспаление эффектов препарата. Существуют выдержки из системных обзоров и больших обсервационных исследований о снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с РА на фоне терапии метотрексатом. Однако эти выводы должны быть интерпретированы с осторожностью. Потенциальные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска с помощью метотрексата достаточно не объяснены, хотя подавление воспаления при лечении метотрексатом частично объясняет кардиопротективный эффект. В настоящий момент времени идет исследование CV Inflammation Reduction Trial по использованию низких доз метотрексата (15–20 мг в неделю) для снижения воспалительного процесса и улучшения исходов ССЗ. Полученные результаты станут решающими в отношении воспалительной теории атеротромбоза и определения воспаления как ключевого фактора сердечно-сосудистых событий [23, 28].

В литературе описаны эффекты метотрексата на ТИМ сонных артерий у пациентов с РА. Были выявлены более высокие значения ТИМ у пациентов с РА ($0,705 \pm 0,198$ мм, $0,611 \pm 0,093$ мм соответственно, $p < 0,05$). Отмечалось значимое снижение ТИМ у пациентов с РА, принимающих метотрексат, в сравнении с теми, кто данный препарат не принимал ($0,644 \pm 0,136$ мм, $0,767 \pm 0,233$ мм соответственно, $p < 0,05$). Эффекты коррелировали с дозировкой метотрексата ($\beta = -0,029$, $p < 0,01$). Следовательно, использова-

ние метотрексата должно быть рекомендовано пациентам с РА не только для контроля воспалительных изменений в системах и органах, но и для снижения РА-ассоциированных сердечно-сосудистых рисков [23, 28, 29].

Несмотря на то, что анти-ФНО- α препараты эффективно контролируют поражения суставов и системное воспаление, остается спорным вопрос о влиянии этих препаратов на липидный профиль; более того, активно изучаются эффекты анти-ФНО- α лечения в комбинации с БМП и кортикостероидными препаратами на липидный профиль пациентов с активным РА. По некоторым данным комбинации указанных препаратов незначимо вмешиваются в липидный профиль пациентов с активным РА. Однако анализ клинического ответа показал, что пациенты с меньшей активностью заболевания и ремиссией имеют защитный липидный профиль. Следовательно, лучший контроль воспаления и активности заболевания может влиять на метаболизм липидов. Доступные данные демонстрируют, что высокий уровень воспаления коррелирует с метаболизмом липидов, где хороший контроль хронического воспаления более позитивно влияет на липидный профиль и сердечно-сосудистый риск. Кроме того, низкие уровни холестерина могут предсказывать позитивный ответ на лечение против ФНО- α самого ревматологического заболевания, но эти данные должны быть подтверждены большими проспективными исследованиями с длительным периодом наблюдения [23, 28–30]. Достоверных данных о том, что препараты анти-ФНО уменьшают сердечно-сосудистый риск, ССЗ и сердечно-сосудистые события, нет.

Были исследованы эффекты ритуксимаба на липиды, жесткость артерий и ТИМ при РА. До лечения и через 24 недели после терапии ритуксимабом (2 инфузии 500 либо 1000 мг ритуксимаба в/в, раз в 2 недели) измерялись следующие параметры: общий холестерин плазмы, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, DAS 28-SR, сывороточный СРБ, ревматоидный фактор, IgM, AS (SI — stiffness index, RI — reflection index) и ТИМ сонных артерий с помощью УЗИ-метода в В-режиме. Пациенты были разделены на две группы согласно критериям Европейской лиги против ревматизма (European League Against

Rheumatism, EULAR): пациенты с хорошим ответом на лечение и не отвечающие на лечение. Эффективная терапия ритуксимабом привела к увеличению ОХС на 9%, ЛПВП на 23% и уменьшению индекса атерогенности на 14%, снижению индекса жесткости на 57% и индекса отражения на 24%. Также наблюдалось уменьшение максимального значения индекса ТИМ на 9%. Улучшение сердечно-сосудистых параметров в группе с хорошим ответом на лечение сопровождалось статистически значимым уменьшением СРБ ($p < 0,05$). У пациентов с отсутствием ответа на лечение значимых изменений липидного профиля, АС параметров и индекса ТИМ выявлено не было [29].

По данным двухлетнего проспективного исследования течения атеросклероза у пациентов с ПА при лечении этанерцептом, адалимумабом, инфликсимабом на фоне улучшения лабораторных показателей холестеринового обмена атеросклеротические изменения артерий у этой категории пациентов прогрессировали [31].

Изучалась связь между изменениями в коронарных сосудах и лечением биологическими агентами при тяжелом псориазе. Были проведены исследования КТ-коронарного кальция, КТ-ангиографии до лечения и через 13 месяцев. Клиническая эффективность лечения биологическими агентами была ассоциирована со снижением прогрессии коронарной болезни. Эти находки подтверждают положительный эффект биологических противовоспалительных агентов в профилактике прогрессии сердечно-сосудистой патологии в дополнение к контролю основного воспалительного заболевания [31].

Из приведенного материала видно, что сердечно-сосудистые поражения у пациентов с ревматологическими заболеваниями известная и недооцененная проблема. Кардиоваскулярная профилактика у пациентов с СЗСТ должна быть приоритизирована [16]. Обследование пациентов должно включать оценку традиционных и нетрадиционных факторов сердечно-сосудистого риска, раннюю диагностику эндотелиальной дисфункции, доклинических и клинических стадий АС. Современные терапевтические подходы для пациентов с СЗСТ имеют лучшие результаты при включении в лечение препаратов, макси-

мально влияющих на воспалительный процесс в связи с более эффективным контролем воспаления, иммунологических и метаболических нарушений. Агрессивный контроль системного воспаления при этой патологии может снизить риск ИБС. Несмотря на то, что эффективное лечение ревматологических заболеваний ассоциировано с уменьшением уровня смертности, «дорожной карты» по профилактике ИБС у этой группы пациентов не сформулировано и рекомендации на сегодняшний день включают только контроль и мониторинг традиционных факторов риска. Надеемся, что проведение дальнейших клинических исследований поможет поставить точку в данном вопросе. ■

Литература

- Агабабова Э. Р., Алекберова З. С., Алексеева Л. И. Избранные лекции по клинической ревматологии: Учебное пособие для слушателей институтов и факультетов последипломного образования / Под ред. Насоновой В. А., Бунчука Н. В. М.: Медицина, 2001.
- Чазов Е. И., Кухарчук В. В., Бойцов С. А. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. М.: Media Medica, 2007.
- Rezuş E., Floria M. et al. Cardiovascular Risk Factors in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases: Modern Assessment and Diagnosis. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? // *Rheumatology*. 2005; 2–10. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015; 13 (6): 716–724.
- Тутунов В. С., Зубарева М. Ю. и др. Статины в ревматологии // *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011. 39–44.
- Leuven S. I., Franssen R., Kastelein J. J. et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis // *Rheumatology*. 2008; 47: 3–7.
- Aubry M.-C., Kremers M. H., Reinalda M. C. et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis // *J Rheumatol*. 2007; 34: 937–942.
- Goodson N. J., Wiles N. J., Lunt M. et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients // *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 2010–2019.
- Hollan I., Mikkelsen K., Førre Ø. Rheumatoid arthritis — a risk factor of ischemic heart disease // *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2005, Dec 1; 125 (23): 3259–3262.
- Robertson J., Peters M. J., McInnes I. B., Sattar N. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:513–523.
- Parker B., Urowitz M. B., Gladman D. D., Lunt M., Bae S. C., Sanchez-Guerrero J., Romero-Diaz J., Gordon C., Wallace D. J., Clarke A. E., Bernatsky S., Ginzler E. M., Isenberg D. A., Rahman A., Merrill J. T., Alarcon G. S., Fessler B. J., Fortin P. R., Hanly J. G., Petri M., Steinsson K., Dooley M. A., Manzi S., Khamashta M. A., Ramsey-Goldman R., Zoma A. A., Sturfelt G. K., Nived O., Aranow C., Mackay M., Ramos-Casals M., van Vollenhoven R. F., Kalunian K. C., Ruiz-Irastorza G., Lim S., Kamen D. L., Peschken C. A., Inanc M., Bruce I. N. Clinical associations of the metabolic syndrome in systemic lupus erythematosus: data from an international inception cohort. *Ann Rheum Dis*. 2012;72:1308–1314.
- Mansi S., Meilahn E., Rairie J. et al. Age specific incidence rates of myocardial infarction, angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study // *Am J Epidemiol*. 1997; 145: 408–415.
- Решетняк Т. М., Лисицына Т. А., Кошелева Н. М. с соавт. Комментарии к рекомендациям Европейской антиревматической лиги по ведению больных системной красной волчанкой // *Соврем. ревматол*. 2008; 3: 7–16.
- Решетняк Т. М., Середавкина Н. В., Насонов Е. Н. Кардиоваскулярные аспекты антифосфолипидного синдрома // *Клин. мед*. 2008; 9: 4–12.
- Gentile M., Peluso R. et al. Association between small dense LDL and sub-clinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis // *Clin Rheumatol*. 2016, Aug; 35 (8): 2023–2039.
- Eder L., Gladman D. D. Atherosclerosis in psoriatic disease: latest evidence and clinical implications // *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015, Oct; 7 (5): 187–195.
- Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. и др. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы // *Сердце*. Т. 2. № 4. 190–192.
- Nabella V., Scotecce M. et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders // *At Rev Rheumatol*. 2017, Feb; 13 (2): 100–109.
- Rezuş E., Floria M., Grigoriu A., Tamba B. I., Rezuş C. Cardiovascular Risk Factors in Chronic Inflammatory Rheumatic Diseases: Modern Assessment and Diagnosis // *Curr Vasc Pharmacol*. 2015; 13 (6): 716–724.
- Tektonidou M. G., Kravvariti E. et al. Subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Comparable risk with Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis // *Autoimmun Rev*. 2017, Mar; 16 (3): 308–312.
- Villa-Forte A., Mandell B. F. Cardiovascular disorders and rheumatic disease // *Rev Esp Cardiol*. 2011, Sep; 64 (9): 809–817.
- Nurmohamed M. T., Heslinga M., Kitis G. D. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases // *Nat Rev Rheumatol*. 2015, Dec; 11 (12): 693–704.
- Mason J. C., Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions // *Eur Heart J*. 2015, Feb 21; 36 (8): 482–489 c.
- Ik Dahl E., Hisdal J. et al. Rosuvastatin improves endothelial function in patients with inflammatory joint diseases, longitudinal associations with atherosclerosis and arteriosclerosis: results from the RORA-AS statin intervention study // *Arthritis Res Ther*. 2015, Oct 8; 17: 279.
- Tselios K., Koumaras C., Gladman D. D., Urowitz M. B. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus: just another comorbidity? // *Semin Arthritis Rheum*. 2016, Apr; 45 (5): 604–610.
- Monaco C., Nanchahal J., Taylor P., Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future.
- Мазуров В. И., Маслянский А. Л., Куницкая Н. А. Биологическая терапия — новые перспективы иммунокоррекции при воспалительных ревматологических заболеваниях // *Артериальная гипертензия*. 2008. Т. 14. № 1. С. 147–155.
- Choy E., Ganeshalingam K., Semb A. G., Szekanecz Z., Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment // *Rheumatology*. 2014; 53: 2143–2154.
- Kim H. J., Kim M. J., Lee C. K., Hong Y. H. J Effects of Methotrexate on Carotid Intima-media Thickness in Patients with Rheumatoid Arthritis // *Korean Med Sci*. 2015, Nov; 30 (11): 1589–1596.
- Cacciapaglia F., Anelli M. G., Rinaldi A. et al. Lipid profile of rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha drugs changes according to disease activity and predicts clinical response // *Drug Dev Res*. 2014, Nov; 75 Suppl 1: S77–80.
- Ramonda R., Puato M., Punzi L. et al. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: a two-year prospective observational study // *Ther Adv Musculoskelet*. 2015; 7 (5): 187–195.
- Hjuler K. F., Bottcher M. et al. Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis // *JAMA Dermatol*. 2016, Oct 1; 152 (10): 1114–1121.

Современный взгляд на проблему старения кожи

Л. А. Юсупова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся данные о старении кожи, комплексном биологическом процессе метаболических и структурно-функциональных изменений организма, захватывающем как системы всего организма, так и ткани, составляющие внешний облик. Описываются патогенетические и триггерные неблагоприятные факторы, способствующие старению кожи, раскрываются клинические особенности тканевого каркаса, подверженные старению кожи.

Ключевые слова: старение кожи, неблагоприятные факторы, патогенез, старение подлежащих тканей, изменения скелета лица.

Abstract. The article presents data about the aging of the skin, a complex biological process metabolic, structural and functional changes of the organism covering both system of the whole body, and the tissues constituting the external appearance. The pathogenic and trigger adverse factors contributing to the aging of the skin are described, the clinical features of the tissue frame exposed to skin aging, are revealed.

Keywords: skin aging, adverse factors, pathogenesis, aging of underlying tissue, changes in the skeleton of the face.

Старение — комплексный биологический процесс метаболических и структурно-функциональных изменений организма, захватывающий как внутренние органы и системы, так и ткани, составляющие внешний облик [1, 2]. Проблема сохранения и восстановления эстетического здоровья человека приобретает в настоящее время все большую актуальность [3]. Процесс старения человечества на сегодняшний день неуклонно набирает темпы, особенно в странах Европы и в России. В большинстве случаев во многих регионах возрастная группа старше 60 лет составляет более 25% от основного населения, а в России старше 65 около 14%. Но при этом данная возрастная категория ведет активный социальный образ жизни — сказывается накопленный профессиональный и жизненный опыт, а также желание его реализовать [4]. В структуре обращаемости за косметологической помощью преобладают женщины социально активного возраста от 35 до 64 лет: от 19 до 34 лет — 24,5%, от 35 до 49 лет — 48% и от 50 до 64 лет — 22,1% случаев [2, 5]. Старение кожи является частью необратимых биологи-

ческих процессов, протекающих в организме и обусловленных генетическими нарушениями, сокращением теломер, устойчивостью клеточных структур к окислительному повреждению (свободными радикалами), а также агрессивным воздействием внешней среды. Свойства и функции кожи и ее придатков ухудшаются с возрастом, и причины этих нарушений связывают со множеством разнообразных факторов: избыточной инсоляцией, курением, особенностями питания и гормональными нарушениями [2, 3, 6].

Генетические и эпигенетические механизмы глубоко вовлечены в процессы старения, которые характеризуются широкой индивидуальной вариабельностью, связанной с многообразием плеiotропных генов. Антагонистическая плеiotропия выражается в том, что один и тот же ген может оказывать благоприятный эффект у молодого человека и негативный — у пожилого [6]. Генетически запрограммированы индивидуальные «биологические часы», хотя они часто подвергаются влиянию внешних факторов. Главную роль в их работе отводят протеину p53, называемому «хранителем генома», и протеину CIP1, который допускает повреждения структурных, сигнальных и метаболических генов, нарушения гормональной регуляции и укорочение теломер. Теломеры —

это нуклеотидные структуры, локализованные на дистальном участке плеча эукариотных хромосом. Теломеры укорачиваются при каждом клеточном делении, и когда они становятся слишком короткими, клетка прекращает деление и входит в период старения. Измерение длины теломер в клетке позволяет определить возраст каждого человека. Короткие хромосомы являются сигналом для пролиферативного старения клетки или апоптоза, то есть теломеры являются своего рода биологическими часами, которые определяют пролиферативную жизнь клетки. В зависимости от степени повреждения внешними факторами «клеточный возраст» может опережать реальный. Работами ряда зарубежных авторов показано, что хронический стресс, курение и ожирение укорачивают длину теломер посредством механизмов, связанных с воспалением и усилением окислительного стресса [6–9].

Исследователи из Университета Ньюкасла обнаружили, что фермент митохондриального комплекса II ведет себя менее активно в клетках кожи пожилых людей, вполне вероятно, из-за влияния на нее свободных радикалов [10]. Окислительный стресс индуцирует мутации митохондриальной ДНК со снижением жизненной энергии клетки. Выделение свободных радика-

лов воздействует на все клеточные элементы: каждый день ДНК клетки подвергается 10 000 атакам свободных радикалов [6]. В целом чем лучше организованы механизмы репарации ДНК, тем больше жизненный цикл клетки. Более того, существует обратная связь между сроками жизни организма и скоростью метаболических процессов, в частности кумулятивным окислительным повреждением ДНК, обусловленным аэробным метаболизмом [7].

Гормональные сигнальные пути играют причинную и немаловажную роль в процессах старения. Уменьшение циркулирующих эстрогенов связано со снижением коллагена дермы, уменьшением растяжимости и эластичности кожи. Уменьшаются также гидратация кожи и продукция кожного сала, что приводит к сухости; увеличивается количество морщин. Особенно отчетливо увеличивается количество морщин в менопаузе у женщин, которые не получают заместительной гормональной терапии. Эстрогены и прогестерон модулируют кожное воспаление, усиливают пролиферацию кератиноцитов и синтез коллагена, уменьшают активность металлопротеиназ матрикса и увеличивают синтез дермальных мукополисахаридов и гиалуроновой кислоты [7]. По данным ряда исследователей, кератиноциты экспрессируют специфические инсулиновые рецепторы с высокой аффинностью к инсулиноподобному фактору роста, пептидам с анаболической и митогенной активностью, частично реализующим эффекты гормона роста. Стареющие кератиноциты и фибробласты теряют способность отвечать на сигналы некоторых ростовых факторов [6, 11, 12]. Инсулин является ключевым метаболическим гормоном. Он обеспечивает усвоение питательного энергетического субстрата, однако он может и ускорять старение, если синтезируется в избыточном количестве, что наблюдается при инсулинорезистентности. В этом случае цель заключается в сохранении чувствительности к инсулину и объемов его секреции. Гормоны щитовидной железы играют основную роль в старении, и снижение их уровня часто проявляется значительной сухостью кожи, диффузным зудом, выпадением волос на голове и снижением плотности волос на теле и бровях [6, 13]. Половые стероиды оказывают влияние на эпидермальный рост, тесно участвуют в поддержании структуры и функции кожи. В дерме они усиливают активность фибробластов и стимулируют продукцию макро-

молекул коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты. Их количество снижается во время гормонального угасания в перименопаузе, что приводит к усилению признаков старения, включая сухость, атрофию, атонию и ухудшение цвета кожи. Изменение баланса андрогенов, эстрогенов, экспрессии ключевых стероидогенных ферментов и рецепторов в коже влияет на некоторые основные гендерные различия при старении кожи. Концентрация в сыворотке крови половых стероидов отличается у мужчин и женщин и по-разному влияет на возраст каждого из полов. Концентрация полового гормона дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфатной формы (ДГЭАС) резко снижается с возрастом у обоих полов, хотя концентрация стабильно ниже у женщин. Эти возрастные изменения особенно важны для женщин, так как ДГЭА является основным, если не единственным источником синтеза андрогена и эстрогена после менопаузы. У мужчин концентрация тестостерона в сыворотке крови постепенно снижается с возрастом, однако остается выше у пожилых мужчин, чем у женщин в постменопаузе. Аналогично, уровни очень мощного андрогена дигидротестостерона выше у пожилых мужчин, чем у женщин. После менопаузы эстрон переходит в более слабый эстроген, образующийся от ДГЭА в периферических тканях, становясь единственным источником эстрогенов у женщин, а у мужчин ДГЭА существенно не влияет на уровень эстрадиола. Такая профильная специфичность влияет на гендерные различия при старении кожи. Хотя оба андрогена и эстрогены способствуют отложению коллагена, отмеченный дефицит эстрадиола у женщин в постменопаузе приводит к утончению, сухости с уменьшением коллагена и снижению эластичности кожи [14].

Инсоляция, курение, загрязнение воздуха и нарушения питания ускоряют естественное старение. Гелиодерма включает все варианты изменений кожи, связанных с инсоляцией (клинические, гистологические и функциональные проявления хронического облучения кожи). Солнечное облучение, помимо явных рисков возникновения злокачественных новообразований кожи или трансформации предраковых состояний, способствует старению кожи вследствие своего негативного эффекта на эластиновые волокна. Появляются «сенильные пятна», развивается солнечный эластоз кожи лица и шеи в области наиболее подверженных инсоляции,

а следовательно, и наиболее повреждаемых зон. При одинаковой длительности облучения такие изменения появляются раньше у людей со светлым фототипом. Пигментированные и депигментированные актинические пятна, утолщение кожных покровов, неровный тон кожи, телеангиэктазии, сеть морщин, в особенности на щеках, растяжимость кожи, пойкилодермия и эритродермия являются лишь некоторыми из множества признаков повреждения кожи вследствие избыточной инсоляции. Уровень гликозаминогликанов увеличивается. Количество дигидроксифенилаланин-позитивных меланоцитов уменьшается (начиная с 30-летнего возраста), в то время как плотность меланосом увеличивается. Темный пигмент плохо распределяется и концентрируется в виде скоплений (сенильное лентиго). Баланс между меланогенезом в кератиноцитах и меланоцитах нарушается. Активность и количество клеток Лангерганса в фотоповрежденной коже резко падают, приводя к иммунодефициту, сопровождающемуся индукцией Т-супрессоров и уменьшением количества естественных киллеров [6].

Курение усиливает морщины, способствует формированию глубоких линий в уголках губ, глаз, вертикальных линий на щеках и нижней части лица, приводит к атрофии, серому оттенку кожи, застойному полнокровию и покраснению. Установлено, что вредное действие компонентов табачного дыма может включать в себя ишемию, обусловленную сужением сосудов под влиянием никотина или стимуляцией симпатической нервной системы, уменьшение оксигенации кожи, увеличение тканевого карбоксигемоглобина, увеличение агрегации тромбоцитов, уменьшение образования простагличина и редуцирование отложения коллагена. Курение уменьшает гидратацию и уровень витамина А в коже; приводит к уменьшению уровня эстрогенов в коже, что усиливает ее сухость и атрофию. У курильщиков плохо заживают раны, повышается риск развития рака кожи. В развитии этих изменений играют значение прямому мутагенному действию табачного дыма на клетки эпидермиса и дермы [7]. Вследствие антиэстрогенного эффекта при нарушении микроциркуляции, повреждении макромолекул соединительной ткани, «табачном» эластозе менопауза наступает раньше. Норникотин, психоактивный метаболит никотина, посредством реакции Майяра способствует гликозильрованию бел-

ков. Окислительный стресс является результатом формирования большого количества свободных радикалов; курение нарушает баланс между матриксной металлопротеиназой-1, ключевым энзимом обмена соединительной ткани и ее тканевым ингибитором, приводя к разрушению коллагена, эластина и гликозаминогликанов. Эти эффекты суммируются с теми, что связаны с ультрафиолетовым излучением, усиливая протеолитическую активность матриксной металлопротеиназы. Рядом авторов установлено, что относительный риск формирования морщин у курильщиков составляет 2,3 для мужчин и 3,1 для женщин. Чем раньше человек начинает курить, тем больше зависимость морщин от курения и тем глубже визуализируются изменения на коже [6, 8]. Повторяющиеся сокращения круговой мышцы рта при курении сигарет ускоряют образование вертикальных морщин верхней губы. Курение способствует ухудшению состояния полости рта, которая становится источником инфекции, придает зубам желтый оттенок. Наряду с лизисом альвеолярной кости может изменять внешний вид области губ. Следует также отметить, что курение связано с хорошо известными рисками рака легких, хронических сердечно-сосудистых, легочных заболеваний и приводит к преждевременному старению кожи [6].

Загрязнение атмосферы ускоряет старение кожи, угнетая ее системы защиты вследствие хронического субвоспалительного статуса. Озон разрушает липиды кожи и витамин Е, диоксид азота повышает кислотность кожи (увеличивается количество молочной кислоты), а диоксид серы стимулирует себорею; наблюдается также снижение гидратации и ферментов, обеспечивающих десквамацию в роговом слое. Низкая влажность воздуха (частые перемещения на машине или самолете, длительное пребывание в хирургическом отделении) может приводить к дегидратации кожи, а климатические изменения влияют на ее физиологию. Избыточное моргание (при ярком солнечном свете, долгой работе с компьютером) способствует появлению морщин вокруг глаз [6].

Малоподвижный и напряженный образ жизни, поступление с пищей токсических веществ, приводящих к изменениям слизистой кишечника, приготовление еды с разрушением термочувствительных витаминов, потребление фастфуда и современные требования моды и красоты могут приводить

к развитию множественного дефицита витаминов, Р-каротина, кальция, магния и железа. Кожа является важным потребителем антиоксидантов, однако она постоянно подвергается атакам различных факторов (ультрафиолетовая радиация, курение сигарет, загрязнение и т. п.), которые могут снижать локальное усвоение витаминов (семидневное ультрафиолетовое облучение без фотозащиты уменьшает потребление кожей витамина А на 30%). Показано, что витамин А обеспечивает здоровый клеточный обмен. Нехватка сна и психологический стресс также оказывают пагубное воздействие на вид кожи. Значительная потеря массы тела, сопровождающаяся провисанием кожи, способствует преждевременному появлению признаков старения не только лица, но и кожи всего тела (живота, бедер, плеч, ягодиц, груди и т. д.) [6].

Следовательно, проявления старения имеют большие индивидуальные различия в зависимости от преобладания птоза, выраженности морщин истончения кожи и влияния внешних факторов (инсоляция, курение и др.). Особое значение имеет костный рельеф лицевого скелета, особенно малярной и нижнечелюстной областей. Выраженные скуловые кости замедляют птоз мягких тканей, а недоразвитие нижней челюсти или синдром «длинного» лица способствуют более раннему провисанию нижней трети лица и шеи. Круглое лицо, часто встречающееся при избыточном весе, стареет медленнее, однако значительное похудение будет усиливать дряблость кожи. Признаки старения лица могут иметь общую природу или быть изолированными. В старении основную роль играют два механизма: изменения тканей, включая все компоненты, и общее опущение тканей лица. Старению подвергаются все слои тканевого каркаса: в первую очередь кожа, а также жировая ткань, мышечно-апоневротическая система и костная основа. В соответствии с типом кожи, морфотипом и влиянием некоторых predisposing факторов, различные составляющие и элементы лица стареют неравномерно. Нарушение состояния кожи является причиной появления тонких линий, морщин, складок и дряблости. Эти изменения являются результатом действия двух процессов — снижения эластичности кожи и повторяющихся сокращений мимических мышц. Проявления солнечного эласто́за, затрагивающие дерму и эпидермис, становятся заметными примерно

с середины второго десятилетия жизни, особенно в случае генетической предрасположенности (светлый фенотип). Морщины начинают появляться на лице женщины приблизительно с середины третьего десятилетия жизни, т. е. в тот период, когда начинает снижаться уровень эстрогенов. Изменения начинаются в эпидермисе, в виде накопления отмерших кератиноцитов в роговом слое. Ближе к концу четвертого десятилетия жизни снижается скорость обновления кератиноцитов. Эпидермис становится тоньше, клеточный обмен замедляется, количество меланоцитов уменьшается (на 10–20% каждые 10 лет), появляются тонкие поверхностные и глубокие морщины и линии экспрессии. При стремительном падении уровня эстрогена во время менопаузы эпидермис становится неоднородным, истончение дермы — более заметным, а слой подкожного жира атрофируется. Когда кожа теряет эластичность и становится тоньше, ее способность к самообновлению снижается, равно как и васкуляризация дермы и гиподермы. Дермоэпидермальное соединение атрофируется и постепенно сглаживается. Поверхностная дерма также подвергается атрофии, что проявляется нарушением коллагенового каркаса, дегенерацией и прогрессирующим исчезновением волокон эластина, увеличением объема мукоидного межтканевого вещества. В то же время появляются признаки дальнейшего дегенеративного процесса, который характеризуется накоплением в дерме коллоидных масс, придающих коже желтоватый оттенок [6]. Под двойным негативным влиянием дегенеративных изменений тканей и силы тяжести формируется прогрессирующий птоз с вовлечением кожи, жировых структур, лицевой части подкожной мышцы шеи. Это приводит к образованию кожных складок и деформации овала лица. Указанные изменения кожи дополняются проявлениями старения глубоких структур. Начиная приблизительно с 40 лет основной метаболизм снижается на 5% каждое десятилетие, что способствует накоплению жира в области живота, талии и бедер и, в меньшей степени, лица, в особенности под подбородком, на щеках и вокруг глаз. Лицевой жир поддерживается перегородками фасций, которые с возрастом ослабевают. Жир начинает локализоваться в глубоких зонах под фасциями, в то время как подкожный становится тоньше, чему способствует истончение и ранимость кожи. Прогрессирующее

после менопаузы уменьшение секреторной активности и атрофия железистой ткани лица также способствуют потере эластичности и плотности кожи. Поверхностные слои кожи становятся истонченными, дегидратированными и постепенно теряют свою эластичность. Начинается уменьшение объема подкожного жира. Дегенеративные изменения кожи усугубляются гипотрофией жировой ткани и мышечной гипотонией [6]. Старческая атрофия кожи обычно развивается чаще у женщин в возрасте 60–70 лет в местах, открытых солнечной инсоляции: лице, боковой поверхности шеи, V-области шеи и груди, спине. Кожа становится атрофичной, утрачивается эластичность, появляются шелушение, морщины, желтый оттенок — «лимонная кожа Милиана» [7]. Толщина кожи зависит от этнических особенностей. Темная кожа содержит больше меланина в глубоких слоях эпидермиса и лучше защищена от инсоляции. Соответственно, солнечный эластоз возникает раньше и имеет большую фенотипическую выраженность у людей с бледной кожей, имеющих рыжие или светлые волосы. Обладателям подобного фенотипа следует проявлять особую бдительность в отношении длительности солнечной экспозиции, учитывая повышенный риск солнечных ожогов и особенно базальноклеточной, спиноцеллюлярной карциномы кожи и меланомы. По мере старения лица и шеи в значительной степени меняют свою морфологию и внешний вид. Среди основных диагнозов, используемых для описания клинической картины старения лица и кожи, согласно клиническим критериям и дефинициям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) — раздел «Болезни кожи и подкожной клетчатки» выделяют две нозологии, связанные с возрастными изменениями кожи: хроностарение — «старческая атрофия кожи» (L 57.4) и фотостарение — «изменения кожи, вызванные хроническим воздействием неионизирующего излучения» (L 57).

Коррекция эстетических последствий старения становится важной частью медицины. Успешное омоложение лица требует глубокого понимания зависимых от возраста изменений его контура (старение подлежащих мягких тканей) и изменений текстуры (старение кожи). Лицо можно разделить на три зоны: верхнюю, среднюю и нижнюю. Наиболее часто первые признаки старения появляются в верхней трети лица.

Верхняя зона лица охватывает лоб, виски и периорбитальную область. Старение проявляется уплощением линии бровей, избыточностью кожи век, образованием ложных жировых грыж и формированием динамических морщин у латеральных углов глаз. Горизонтальные морщины на лбу развиваются вследствие сокращений лобной мышцы при бессознательных попытках приподнять обвисающие брови. Деформация краевой борозды между щекой и веком развивается по мере истончения верхней части щеки. Эта борозда углубляется при стекании слезы. Птоз кольцевых глазных мышц может вызвать припухлость в области скул, которая называется скуловым полукружием [1]. Формируются морщины в области лба и межбровья, тонкие линии вокруг височно-орбитальной зоны — «гусиные лапки». Провисание и истончение лобной мышцы приводят к образованию горизонтальных лобных морщин, которые, в отличие от обычных мимических, могут трансформироваться в глубокие борозды или ровные складки. Гипертрофия мышцы гордецов и мышцы, сморщивающей бровь, является причиной возникновения так называемых львиных межбровных морщин, которые часто бывают следствием очень выраженной мимики. Мышца гордецов формирует горизонтальные, а мышца, сморщивающая бровь, — наклонные морщины. Также как и в области лба, нарушение их активности может проявляться обычными мимическими морщинами (линиями экспрессии), глубокими бороздами или складками, затрагивающими ретикулярную дерму. Из-за ослабления круговой мышцы глаза хвостовая часть брови опускается. В результате нависания тканей лба и расширения синуса область гласселлы становится более выступающей. Височная ямка западает, а наружная глазничная дуга, вследствие резорбции поверхностной жировой ткани и роста костной, выступает сильнее. В области верхнего века наблюдается избыток кожи, который может быть настолько выраженным, что даже нарушает обзор. Нередко визуализируется избыток жира, как правило, на внутреннем уровне, что приводит к образованию жировой псевдогрыжи, особенно при ослаблении орбитальной перегородки. Однако у некоторых людей может наблюдаться и дефицит жировой клетчатки [6, 15].

Средняя зона лица включает скуловые кости, которые формируют плавный переход от века к губе. Мелолабиальная складка представляет собой плоское

гладкое соединение нижней части щеки и верхней губы. При старении лица происходит смещение мягких тканей скуловой области вниз, что подчеркивает костный край орбиты. Птоз жировой ткани в центре щек вызывает припухлости, латеральные по отношению к мелолабиальной складке, что расценивается как углубление носогубных складок [1]. В области нижнего века увеличение объема жировой ткани может проявляться по-разному, образуя жировое тело в назальной, срединной или височной части, а также избыток кожи. Степень выбухания этих жировых масс зависит не только от объема жира, но и от выраженности ослабления перегородки, удерживающей их. Круглая мышца глаза расслабляется, что делает жировые тела более заметными и приводит к выпячиванию подглазничной порции орбитального жира (suborbicularis oculi fat, SOOF), называемой «малярным мешком», тогда как связка наружного угла глаза растягивается, приводя к ее провисанию. Дряблость тонких мышц средней трети лица подчеркивает недостаточность подкожного жира, что создает впечатление его накопления в нижнем переднем отделе и уменьшения в латеральном верхнем. Поэтому носогубная складка приобретает вид глубокой борозды. Скуловая кость сглаживается и уменьшается [6]. Жир в скуловой, щечной и субмалярной областях атрофируется, что приводит к скелетизации выступающих скуловых дуг и западению субмалярной зоны, в то же время появляются «брыли», которые прогрессируют начиная с 30-летнего возраста. Уменьшение жира особенно заметно на уровне комочков Биша, что усугубляет скелетизацию лица. Кожная и мышечная дряблость, появляющаяся на уровне щек, усиливает носогубную складку и приводит к появлению губоподбородочной борозды. Круговая мышца рта ослабевает и атрофируется, способствуя истончению и дистрофии кожи верхней губы и хроническому мышечному сокращению (особенно у курильщиков), из-за чего появляются и прогрессируют характерные вертикальные морщины — признаки старения верхней губы. Сначала образуются разнонаправленные тонкие линии, затем — сходящиеся морщины и, наконец, настоящие складки и вертикальные или наклонные борозды. Профиль верхней губы и вермилиона (розовой внешней поверхности губ) становится сглаженным. Потеря зубов и остеопороз передней части верхней челюсти уси-

ливают растяжение кожи верхней губы. С учетом опущения углов рта межгубная линия становится ниже линии смыкания зубов. Нос также подвергается старению, но изолированно от других частей лица. Качество кожи ухудшается вследствие солнечного эласто́за (область высокой экспозиции) и потери эластичности. Иногда наблюдается избыток кожи, а у мужчин — увеличение плотности сальных желез и утолщение кожи (что может приводить к формированию ринофимы). Кончик носа утрачивает четкость очертаний и опускается ниже горизонтальной линии, пересекающей назальный гребень. С возрастом наблюдается уменьшение передней части носовой перегородки, вследствие ее отделения от верхней челюсти из-за лизиса альвеолярной кости и редукции назального гребня. Вследствие истончения и разделения волокнистого хряща между различными структурами происходит уменьшение хрящей крыльев носа, поддерживающая связка ослабляется, хрящ истончается, а кожа, наоборот, утолщается [6].

Нижняя зона лица представлена хорошо очерченными краем нижней челюсти и шейно-подбородочным углом. С возрастом птоз подкожной мышцы шеи и птоз жировой ткани щек вдоль нижней челюсти вызывают появление отвислых щек. Атрофия мягких тканей на передней поверхности челюсти приводит к формированию предчелюстной борозды, которая подчеркивает костные структуры лица. Птоз подкожной мышцы шеи делает шейно-подбородочный угол тупым, вызывая образование платизмальных полос — «турецкая шея». Текстурные изменения лица включают поверхностные и глубокие морщины, нарушения пигментации, формирование телеангиэктазий, потерю эластичности кожи и актинический кератоз. В результате старения происходит значительная потеря или перераспределение подкожного жира, особенно в области лба, височных ямок, подбородка, периоральной и предскуловой областях [1]. Старение шейно-подбородочного угла становится особенно заметным при уменьшении подкожного жира и его накоплении в нижних отделах щек. Контуры овала лица теряют четкость с видимым провисанием кожи и мышц, образуя после 30 лет так называемые брыли, которые увеличиваются за счет смещения жира вниз и могут нависать над краем нижней челюсти. Вершина подбородка сглаживается и становится ниже мандибу-

лярной линии. Гипотония и растяжение круговой мышцы рта и мышцы, опускающей угол рта, образуют вертикальные морщины в уголках нижней губы и на подбородке и углубляют носогубную складку. Появление этих морщин способствует атрофия кожи. По мере расширения носогубной складки формируется губоподбородочная морщина. Мышечная гипотония часто усиливается при ретракции десен и резорбции альвеолярной кости. Старение шеи проявляется снижением тонуса кожи и ослаблением мышц, что может иметь особое значение и сопровождаться диаста́зом внутренних краев подкожной мышцы шеи. Подкожная мышца шеи также подвергается гипотрофии, растяжению и провисанию, формируя характерный вид «шеи индюшки» с визуализацией мышечных тяжей. Прибавка массы тела, часто наблюдаемая при старении, сопровождается различной степенью жировой инфильтрации кзади и кпереди от подкожной мышцы шеи. В связи с сепарацией волокон этой мышцы жир, располагающийся позади нее, становится видимым и увеличивает объем шеи. Тонкие шейные морщины, образующиеся вследствие атрофии кожи, солнечного эласто́за и уменьшения подкожного жира, формируют полукружные складки и сглаживают шейно-подбородочный угол. Контур шеи становится выпуклым в связи со сжатием и гиперлордозом шейного отдела позвоночника. Это приводит также к укорочению шеи, исчезновению кривизны затылка, опущению подъязычной кости ниже уровня C5 и гипертрофии, выпячиванию трахеи, щитовидного и перстневидного хрящей [6].

В результате старения происходит атрофия мышц, которая вносит дополнительный вклад в утрату объема лица. Кроме того, динамические морщины, мышечные по происхождению, часто придают лицу сердитое, усталое выражение или старят его. Избирательная химическая денервация обеспечивает заметное ослабление этих линий. В результате старения происходит опущение этих структур и потеря их эластичности [1]. Поверхностная фасция в области лица обеспечивает человеку мимику, которую можно описать как поверхностный мышечно-апоневротический слой (superficial musculoaponeurotic system, SMAS), состоящий из компонентов мышечного происхождения, локализованных в одной плоскости и образующих цельную структуру. По мнению зарубежных авторов, это совокупность дис-

кретных структур, так как тонкие мышцы лица, паротидный апоневроз и тонкие мышцы шеи или подкожная мышца шеи не располагаются в одной плоскости. Ряд исследователей выделяют два типа SMAS: тип 1 — сеть соединительнотканых перегородок, окружающих дольки жировой ткани, которая обнаруживается в задней части лица, за носогубными складками, на уровне лба, покрывая околоушную железу, скулу, инфраорбитальную область и тип 2 — сеть коллагеновых и эластиновых волокон, переплетающихся с мышечными волокнами, которая обнаруживается кпереди от носогубной складки на уровне верхней и нижней губы [11, 12]. Старение мышц характеризуется уменьшением их массы, изменением метаболизма и избыточным отложением жира. Особенно заметное ослабление происходит на уровне круговой мышцы глаза, а также вокруг губ. Уменьшение объема жира наблюдается в орбитальных, височных и субмалярных областях. Кроме того, жировое тело в премалярной области прогрессивно спускается, «соскальзывая» из щечной области в клыковую ямку и вызывая нависание носогубной складки. Избыток жировой ткани, образованию которого способствует снижение основного обмена, особенно часто формируется в области щек, подбородка и под ним [6].

По данным Н. Israel, лицевой скелет является не статичной, а динамичной структурой, эволюционирующей с возрастом. Верхняя часть лица расширяется и углубляется, его рельефность увеличивается на 6%, фронтальный синус — с 9% до 14% и нижняя челюсть — на 7%. Выступ надглазничной дуги усиливается, а костные выступы становятся более выраженными, с подчеркиванием лобных бугров и увеличением носолобного угла у мужчин. Наконец, происходит изменение формы и степени выступа подбородка вследствие ротации нижней челюсти, что формирует общее западение контура лица. Объем лицевых костей не уменьшается, а, наоборот, увеличивается. Из-за прогрессирующей деминерализации костной ткани, ускоряющейся на фоне менопаузы, костные структуры подвергаются резорбции, что может изменять внешний вид лица, особенно у очень старых людей. Наиболее сильная резорбция происходит в челюстных костях. Истончение альвеолярной кости может приводить к потере зубов, а уменьшение толщины передней части верхней челюсти усугубляет дряблость кожи и морщины верхней губы [6].

В последние годы значительно возрос интерес к методам профилактики и коррекции возрастных изменений кожи, являющихся важной проблемой современной дерматологии и косметологии. Внешний вид оказывает существенное влияние на социальное благополучие, адаптацию в обществе и качество жизни человека. Основные методы коррекции не всегда приводят к стойкому клиническому эффекту, что вызывает неудовлетворенность больных и обуславливает разработку новых способов лечения. Поиск новых методов эффективной косметологической коррекции инволюционно-измененной кожи лица выделяется в перспективное направление современной дерматологии и косметологии [2, 3].

Таким образом, здоровое старение подразумевает устойчивый психологический, физиологический баланс, сбалансированное питание с гипокалорийным режимом (облегчение работы митохондрий), регулярные, умеренные физические нагрузки, эффективную защиту от токсичных влияний окружающей среды, использование превентивной и активной косметологии. ■

Литература

1. Аврам М. Р., Цзао С., Танноус З., Авраам М. М. Атлас косметической дерматологии / Пер. с англ. под ред. Н. Н. Потекаева. СПб: Диалект, М.: Бинорм. 2013. 296 с.
2. Юсупова Л. А. Объемное моделирование с помощью комбинированных филлеров на основе гиалуроновой кислоты и декстраномера // Инъекционные методы в косметологии. 2016. № 4. С 17–19.
3. Иванова Е. В. Патогенетическое обоснование применения кислородно-озоновой смеси в коррекции возрастных изменений кожи. Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2007. 23 с.
4. Коновка Е. П. Применение комбинированных лазерных воздействий в восстановительной коррекции инволютивных изменений кожи лица. Дисс. ... д.м.н. М., 2014. С. 10.
5. Губанова Е. И. Инволюционные изменения кожи нижней трети лица у женщин (клинико-функциональное исследование). Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 2010. 29 с.
6. Инъекционные методы в косметологии / Под ред. Б. Ашера, пер. с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 584 с.
7. Родионов А. Н. Старение кожи. Дерматокосметология. Поражения кожи лица и слизистых. Диагностика, лечение и профилактика. СПб: Наука и Техника, 2011. С. 227–344.
8. Valdes A. M., Andrew T., Gardner J. P. et al. Obesity, smoking, and telomere length in women // Lancet. 2005. 366. P. 662.
9. Epel E. S., Blackburn E. H., Lin J. et al. Accelerated telomere shortening in response to stress // Proc Natl Acad Sci USA. 2004. 101. P. 17312–17315.
10. Chang A. L. Expanding our understanding of human aging // J. Invest Dermatol. 2016 may. 136 (5). P. 897–899.
11. Dillin A., Crawford D. K., Kenyon C. Timing requirements for insulin/IGF-I signalling in C. elegans // Science. 2002. 298. P. 830–834.
12. Li W., Kennedy S. G., Ruvkun G. Daf-28 encodes a C. elegans insulin superfamily member that is regulated by environmental cues and acts in the DAF-2 signalling pathway // Genes Dev. 2003. 17. P. 844–858.
13. Юсупова Л. А., Мингазетдинова Н. И. Современное состояние проблемы сухой кожи // Лечащий Врач. 2014. № 5. С. 41–46.
14. Farage M. A., Miller K. W., Zouboulis C. C., Piérard G. E., Maybach H. I. Gender differences in skin aging and the changing profile of sex hormones with age // J Steroids Horm Scientific. 2012. 3. С. 109.
15. Юсупова Л. А. Дерматокосметологический подход к коже вокруг глаз. Материалы IV междисциплинарной научно-практической конференции «Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем». 2011. С. 60–66.

Номера за 2015 год
доступны для скачивания
бесплатно

Реклама

Нарушение сна в молодом возрасте при метаболическом синдроме

Н. С. Алексеева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО НГИУВ МЗ РФ, Новокузнецк

Резюме. Изучено влияние нарушений сна на метаболические и гормональные показатели у лиц молодого возраста с метаболическим синдромом. Выявлено, что нарушение сна является одним из факторов риска, способствующих развитию и прогрессированию компонентов метаболического синдрома. При нарушении сна у пациентов с метаболическим синдромом наблюдали снижение экскреции мелатонина и концентрации 25(OH) — витамина D по сравнению с пациентами без нарушений сна.

Ключевые слова: нарушение сна, дневная сонливость, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, витамин D, мелатонин.

Abstract: the influence of sleep disorders on metabolic and hormonal parameters in young adults with metabolic syndrome was studied. It is revealed that sleep disturbance is one of the risk factors that contribute to the development and progression of metabolic syndrome components. In sleep disorders in patients with metabolic syndrome, there was a decrease in melatonin excretion and concentrations of 25(OH) vitamin D compared to patients without sleep disorders.

Keywords: sleep disorder, daytime sleepiness, metabolic syndrome, abdominal obesity, insulin resistance, vitamin D, melatonin.

Сон является неотъемлемой частью здоровья человека. Распространенность нарушений сна по различным оценкам и критериям колеблется от 9% до 41%, что является клинически значимой проблемой, резко снижающей качество жизни [1, 2]. Несмотря на достаточно большую распространенность и на доказанную тесную сопряженность с соматическими, неврологическими и психическими расстройствами [1–3], нарушение сна не всегда диагностируют в общей медицинской практике. Многочисленные перспективные, эпидемиологические исследования показывают связь кратковременного и некачественного сна с увеличением заболеваемости сахарного диабета (СД) 2-го типа, абдоминального ожирения и метаболического синдрома (МС) в целом. Длительное препровождение времени во сне является одним из проявлений малоподвижного образа жизни. В то же время абдоминальное ожирение и МС могут приводить к нарушениям сна (синдром ночного апноэ). Обратное предположение о том, что дефицит сна может приводить к МС, в последние

годы стало находить все больше научных подтверждений, полученных как в процессе лабораторных, так и эпидемиологических наблюдений. Сокращение продолжительности сна у взрослых и детей в современном мире происходит практически синхронно с увеличением темпов распространности абдоминального ожирения и МС. Проведенные исследования показали, что при коротком и плохом сне голод увеличивался на 23% и аппетит с приоритетным употреблением легкоусвояемых углеводов повышался более чем на 30% [4, 5]. Возникает «порочный круг», в котором, с одной стороны, короткая продолжительность сна может изначально способствовать увеличению массы тела, с другой стороны, ожирение, МС и стресс приводят к дальнейшему снижению общего времени сна. В связи с этим актуальной представляется проблема своевременного выявления и коррекции нарушений сна у лиц молодого возраста, вовлеченного в активную социальную и производственную деятельность. Согласно ВОЗ молодым считается возраст человека в диапазоне от 25 до 45 лет [2]. Цель исследования — изучить влияние нарушений сна на метаболические и гормональные показатели у лиц молодого возраста с МС.

Материал и методы исследования

В 2013–2014 гг. в осенне-весенний период проведено рандомизированное исследование среди 196 пациентов (51% женщин и 49% мужчин) в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $35,6 \pm 7,8$ года), с МС, длительно проживающих (более 10–15 лет) в Новокузнецке. Диагностику МС осуществляли согласно рекомендациям экспертов ВНОК (2009) [6]. Абдоминальное ожирение — окружность талии (ОТ) более 94 см зарегистрировали у 49% мужчин и ОТ более 80 см у 51% женщины. Артериальную гипертензию, повышенный уровень артериального давления (АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.) диагностировали у 73,5% пациентов, повышение уровня триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л — у 59,7%, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин — у 20,4%, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л — у 70,4%, гипергликемию натощак — у 27,6% и нарушение толерантности к углеводам — у 10,2%, СД 2-го типа — у 8,1%. Избыточную массу тела и ожирение диагностировали на основании индекса массы тела (ИМТ) Кетле (1997). Избыточную массу тела среди пациен-

тов с МС зафиксировали в 37,8% случаев, ожирение 1-й степени — в 36,7%, ожирение 2-й и 3-й степени — в 20,4% и 5,1% случаев соответственно. Уровень витамина D оценивали по содержанию 25(OH) — витамина D, в соответствии с рекомендациями Международного общества эндокринологов (International Society of Endocrinology, ISE) (2011). Дефицит витамина D определяли при концентрации 25(OH) — витамина D < 20 нг/мл, недостаточность — концентрации 25(OH) — витамина D от 20 до 30 нг/мл, адекватный уровень — 30–60 нг/мл [7].

Критериями исключения из исследования являлись: терапия препаратами кальция и витамина D, длительная и частая инсомния, прием гормональных контрацептивов, СД 2-го типа на инсулинотерапии с осложнениями, заболевания щитовидной железы, требующие гормональной коррекции ее функции, постменопаузальный МС, сопутствующие заболевания в стадии обострения. Для выявления длительности и времени отхода ко сну проводили анкетирование. Всех обследуемых просили соблюдать привычный ритм труда и отдыха, а также привычный световой режим в течение 2 суток наблюдения. Для субъективной оценки сна использовался оригинальный расширенный протокол исследования, включающий в себя отечественные и международные анкеты: анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (Я. И. Левин, 1998), анкета скрининга синдрома апноэ во сне (САС) (Т. С. Елигулашвили и соавт., 1998), шкала сонливости (Epworth Sleepiness Scale, 1991) [8]. К субъективным характеристикам сна, оценивающимся по пятибалльной системе, относилось: время засыпания и продолжительность сна, количество ночных пробуждений и сновидений, качество сна и утреннего пробуждения. Для интерпретации результатов рассчитывали суммарный балл. Выделяли три области значений: 22 балла и выше — норма (сон оценивается как нормальный), 19–21 балла — пограничные значения, 18 баллов и менее — сон нарушен. Эпвортская шкала простой и надежный метод измерения выраженности дневной сонливости (слабой, средней или сильной степени) у взрослых по восьми различным жизненным ситуациям. Разброс значений может достигать от 0 до 24 баллов. Суммарный балл 0–10 отражает нормальные значения, 11–15 — избыточную дневную сонли-

вость, 16–24 — выраженную дневную сонливость. Анкета скрининга САС состоит из наиболее часто встречающихся, специфических и высокоспецифичных симптомов этого состояния. Первая группа симптомов (храп, дневная сонливость, утренняя головная боль и повышение АД от 140 и 90 мм рт. ст. и более) принимается за один балл; вторая группа (превышение утреннего диастолического АД над вечерним и диастолическое АД, превышающее 100 мм рт. ст.) оценивается в два балла; третья группа (остановки дыхания во время сна и наличие дневной сонливости в состоянии активного бодрствования) — в три балла. Если пациент получает 4 балла и более, то с вероятностью 96% его можно отнести в группу больных апноэ, а с вероятностью 0% — в группу без патологии дыхания во сне [8].

Определение концентрации метаболита мелатонина — мелатонина сульфата в моче проводили в 8 точках в течение суток каждые 3 часа методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы IBL: 6-sulfatoxymelatonin (BÜHLMANN, ELISA, Hamburg). Сбор мочи проводили в 8 отдельных емкостей, согласно каждому временному промежутку. В течение ночи, когда пациент просыпался (к 3:00 и 6:00), ему рекомендовалось не включать электрический свет и собирать анализы при сумеречном свете с целью исключения подавления продукции мелатонина ярким светом. На следующее утро в 6:00 натощак у пациентов определяли концентрацию в плазме крови инсулина, глюкозы, ХС ЛПВП, ТГ и другие необходимые для исследования показатели. Для определения корреляционного анализа использовали ночную концентрацию метаболита мелатонина — мелатонина сульфата в моче (с 3 до 6 ч).

В соответствии с требованиями биомедицинской этики, на участие в исследование было получено информированное согласие всех обследованных лиц. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГБОУ ДПО НГИУВ МЗ РФ (регистрационный № 43 от 18.04.2013). Описательная статистика использовалась для систематизации, наглядного представления материала в виде графиков и таблиц и их количественного описания. Непараметрические методы применяли для оценки статистической значимости межгрупповых различий результатов с использованием крите-

рия парных сравнений U-теста Манна–Уитни. Обработанные данные представлялись в виде среднего значения исследуемых величин (M), стандартного отклонения (SD) и минимальных и максимальных значений (Min–Max), качественные признаки представлены в виде абсолютных значений и процентной доли. Для проведения корреляционного анализа был использован критерий Спирмена, для сравнения качественных показателей применяли критерий Пирсона χ^2 . Критерием статистической достоверности получаемых выводов считалась общепринятая в медицине величина $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно субъективной оценке сна все пациенты были разделены на три группы. В первой группе были пациенты без нарушений сна — 39,2% ($n = 77$), во второй группе — 27,6% ($n = 54$) пациентов с пограничными значениями (от 21 до 19 баллов) нарушения сна, в третьей группе — 33,2% ($n = 65$) пациентов с нарушениями сна. Среди возможных причин нарушений сна пациенты с МС указали: стрессовый фактор — 70,4%, жизненные события — 53,6%, внешний фактор (шум) — 50,5%, храп — 34,7%, колебания настроения — 29,1%, ночные мочеиспускания — 18,9%, повышенную двигательную активность во сне — 11,2%. Тестирование по анкете субъективных характеристик сна позволило измерить выраженность этих нарушений. Средние значения суммарного балла, вычисленные по анкете субъективных характеристик сна, а также разброс минимального и максимального значений представлены в табл. 1. Нарушение сна наблюдали чаще среди женщин. В группе без нарушений сна преобладали мужчины в 62,3% случаев, а в группе с нарушениями сна — женщины в 63,1% случаев ($p = 0,004$). При распределении пациентов по группам в зависимости от субъективных нарушений сна стоит отметить статистически значимое увеличение среднего возраста при нарушениях сна (табл. 1).

Снижение субъективной оценки качества сна сопровождалось увеличением частоты и выраженности дневной сонливости. По результатам тестирования согласно Эпвортской шкале избыточную дневную сонливость отметили у 50,5% пациентов, у 9,2% — выраженную сонливость. Статистически значимые более высокие средние значения по Эпвортской

шкале дневной сонливости зафиксировали среди пациентов с нарушениями сна (табл. 1). Избыточную дневную сонливость отметили у 13% пациентов первой группы (без субъективных нарушений сна) и у 77,7% — второй группы (с пограничными значениями). При субъективных нарушениях сна в 72,3% случаев регистрировали избыточную дневную сонливость, в 27,7% случаев — выраженную дневную сонливость. Состояния, во время которых большее число опрошенных испытывали сонливость различной силы, распределены были так: при чтении — у 81,3% пациентов, во второй половине дня во время отдыха — у 72,4%, после приема пищи — у 70,7%, при езде в транспорте менее 1 ч в качестве пассажира — у 61,8%, при просмотре телевизионных передач — у 52,8%, в условиях, не требующих активности, — у 49,6%, в условиях автомобильной пробки — у 40,7% пациентов.

В нашем исследовании при нарушении сна наблюдали увеличение встречаемости и выраженности компонентов МС. Так, мы зафиксировали тесную связь нарушений сна с абдоминальным ожирением — основным маркером МС, выявили обратную корреляционную связь с ИМТ и ОТ ($r = -0,37$, $p < 0,0001$ и $r = -0,20$, $p < 0,005$). С увеличением частоты нарушений сна у пациентов с МС наблюдали снижение чувствительности тканей к инсулину. Зафиксировали обратную взаимосвязь индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и гликемии со значениями суммарного балла, вычисленные по анкете субъективных характеристик сна ($r = -0,61$, $p < 0,0001$ и $r = -0,37$, $p < 0,0005$). Также наблюдали ухудшение показателей липидного обмена при МС со снижением суммарного балла, вычисленного по анкете субъективных характеристик сна. Так, выявили обратные связи с уровнем ТГ ($r = -0,26$, $p = 0,0002$) и ХС ЛПНП ($r = -0,33$, $p < 0,0001$) и прямой взаимосвязь с ХС ЛПВП ($r = 0,23$, $p = 0,0008$). При нарушениях сна чаще регистрировали повышение уровня АД, как среднего уровня систолического АД ($r = -0,36$, $p < 0,0001$), так и среднего диастолического АД ($r = -0,36$, $p < 0,0001$).

В результате исследования NHANES I, включавшего 18 000 человек, было выявлено, что продолжительность сна значительно влияет на риск развития ожирения. Так, при длительности сна менее 4 ч риск развития ожирения увеличивался на 73%, при продолжитель-

Таблица 1
Сравнительная характеристика изучаемых показателей в зависимости от субъективной оценки сна, $M \pm SD$ (Min–Max)

Показатель	Пациенты с МС		
	Без нарушений сна (n = 77)	Пограничные значения (n = 54)	Нарушение сна (n = 65)
Возраст	33,19 ± 7,77 (20–45)	35,18 ± 6,28 (20–45)	36,69 ± 6,04 (20–45)**
Вес, кг	93,05 ± 11,63 (70–120)	94,91 ± 15,73 (75–124)	99,75 ± 14,06 (76,50–134)**
ОТ, см	99,55 ± 8,89 (85–131)	103,02 ± 10,78 (86–131)*	110,69 ± 13,96 (89–140)**
ИМТ, кг/м ²	30,59 ± 2,69 (25,4–37)	31,77 ± 3,81 (27–39,6)*	34,14 ± 4,26 (27,8–42,1)**
Анкета сна, баллы	24,70 ± 1,70 (22–27)	19,83 ± 0,79 (19–21)*	16,98 ± 1,20 (14–18)**
Продолжительность сна, часы	7,35 ± 0,42 (6–8)	6,95 ± 0,43 (6–7,5)*	6,47 ± 0,60 (5–7,5)**
Эпвортская шкала дневной сонливости, баллы	4,44 ± 3,75 (0–12)	11,63 ± 2,63 (1–15)*	13,92 ± 1,97 (11–17)**
Анкета скрининга САС, баллы	1,18 ± 0,77 (0–3)	2,57 ± 1,03 (1–6)*	3,15 ± 1,17 (1–6)**
Глюкоза, ммоль/л	5,86 ± 0,45 (5–7,3)	6,09 ± 0,52 (5–7,3)*	6,29 ± 0,63 (3,7–7,4)**
НОМА-IR	3,79 ± 0,88 (2,10–6,50)	5,21 ± 1,50 (2,40–8,12)*	5,85 ± 1,19 (2,90–8,36)**
ТГ, ммоль/л	1,75 ± 0,46 (0,90–3,10)	2,08 ± 0,69 (0,9–4,7)*	2,22 ± 0,80 (1,0–4,70)**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,40 ± 0,31 (0,88–2,70)	1,30 ± 0,27 (0,86–2,10)	1,24 ± 0,29 (0,70–1,80)**
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,41 ± 0,69 (2,50–4,70)	3,73 ± 0,73 (2,75–5,3)*	3,95 ± 0,74 (2,80–5,90)**
Систолическое АД, мм рт. ст.	131,19 ± 6,26 (118–130)	135,89 ± 10,70 (118–160)*	140,02 ± 11,31 (120–170)**
Диастолическое АД, мм рт. ст.	83,32 ± 4,47 (76–93)	87,57 ± 6,59 (78–110)*	88,12 ± 5,98 (78–110)**
hsCRP, мг/л	3,19 ± 0,65 (2,4–5,0)	3,79 ± 0,91 (2,5–6,7)*	4,42 ± 0,98 (2,8–7,7)**
25(ОН) — витамин D, нг/мл	27,90 ± 6,90 (13–42,8)	22,51 ± 6,10 (8–39,9)*	19,05 ± 5,70 (8–34,6)**

Примечание. * $p < 0,05$ — различия по сравнению с пограничными значениями; ** $p < 0,05$ — с нарушениями сна.

ности сна 5 ч или 6 ч риск ожирения повышался на 50% и 23% соответственно [9]. В исследовании Quebec Family Study (2007), на примере 276 человек, оценивали динамику массы тела на протяжении 6 лет. В результате зафиксировали, что при короткой продолжительности сна — 5–6 ч риск ожирения увеличивался на 27% [10]. Механизмы, посредством которых короткий сон влияет на углеводный обмен, мало изучены. По данным литературы продолжительность и качество сна могут являться факторами риска развития СД 2-го типа в будущем. В исследовании F.A. Scheer с соавт. (2009) с нарушениями сна у здоровых молодых добровольцев уровни постпрандиальной гликемии и инсулинемии были значимо увели-

чены [11]. A. Nedeltcheva с соавт. (2009) показали наличие более высоких показателей постпрандиальной гликемии у пациентов с абдоминальным ожирением и частичным сокращением продолжительности сна до 5,5 часов по сравнению с пациентами, у которых длительность сна составила 8,5 часов [12], что согласуется с полученными нами данными. Авторы предполагают, что частичное ограничение времени сна оказывает тормозящее влияние на стимулированную глюкозой секрецию инсулина β -клетками, способствуя нарушению толерантности к углеводам.

Для более точной оценки механизмов непосредственного влияния нарушения сна на углеводный обмен необходимо проведение дальнейших исследова-

Таблица 2

Концентрация 6-сульфатоксимелатонина в моче (нг/мл) в зависимости от субъективной оценки сна (M + SD)

Пациенты с МС	n	Среднесуточная концентрация	Днем	Ночью
Без нарушений сна	38	26,41 ± 5,64	16,06 ± 3,62	52,3 ± 10,67
Пограничные значения сна	27	21,5 ± 5,16*	15,53 ± 4,21	36,44 ± 5,16*
Нарушения сна	33	19,2 ± 5,72**	14,17 ± 4,22**	31,79 ± 18,98**

дований. Но в нашем исследовании мы отметили связь с нарушением секреции мелатонина и нарушением сна. Мелатонин играет ведущую роль в синхронизации гормональных стимулов. Главные эффекты мелатонина обусловлены не только регуляцией системы «сон–бодрствование», но и его участием практически во всех метаболических процессах, необходимых для правильного функционирования организма. Мелатонин может оказывать тормозящий эффект на секрецию инсулина и патологические состояния, возникающие при МС [13, 14]. Анализируя суточный ритм секреции метаболитов мелатонина при МС в молодом возрасте, мы еще ранее отметили снижение 6-сульфатоксимелатонина в моче и увеличение частоты и выраженности компонентов МС [14]. Поэтому, оценивая секрецию метаболитов мелатонина в зависимости от субъективной оценки сна, мы зафиксировали статистически значимое снижение концентрации мелатонина сульфата в моче как в дневное, так и ночное время суток, по сравнению с пациентами с МС без нарушений сна (табл. 2).

В настоящее время значительно расширилось понимание метаболической роли витамина D за счет его плеiotропных эффектов в отношении снижения риска развития различных компонентов МС и сердечно-сосудистых заболеваний [15–17], интересным было изучение его взаимосвязи с нарушениями сна. В результате при нарушении сна мы наблюдали снижение концентрации 25(ОН) — витамина D ($r = -0,64$, $p < 0,0001$). С увеличением частоты и выраженности дневной сонливости и повышенным риском возникновения апноэ во сне фиксировали снижение уровня витамина D ($r = -0,69$, $p < 0,0001$ и $r = -0,56$, $p < 0,0001$ соответственно). Полученные нами результаты согласуются с исследованием, проведенным D.E. McCarty и соавт. [18]. Зарубежные коллеги зафиксировали взаимосвязь увеличения частоты и выраженности дневной сонливости со сниженным уровнем витамина D.

Также люди, испытывающие нарушения сна и дневную сонливость, чувствуют себя более уставшими и могут ограничивать свою физическую активность, что провоцирует развитие и прогрессирование компонентов МС. Данная категория людей проводит меньшее количество времени под солнечными лучами, тем самым наблюдается дополнительное снижение образование витамина D [19, 20].

Заключение

Нарушение сна даже у лиц молодого возраста является одним из факторов риска, способствующих развитию и прогрессированию компонентов МС. При нарушении сна у пациентов с МС выявили статистически значимое снижение экскреции мелатонина и снижение концентрации 25(ОН) — витамина D по сравнению с пациентами без нарушений сна. Выявленные закономерности могут негативно влиять на динамику клинко-метаболических и гормональных показателей в процессе лечения МС. Поэтому мы проводим дальнейшие исследования для повышения эффективности оказания лечебно-профилактических мероприятий пациентам с МС путем целенаправленной коррекции уровня витамина D и мелатонина. ■

Литература

1. Лышова О. В., Харина Н. В. Скрининговое исследование субъективных характеристик сна, дневной сонливости и синдрома апноэ во сне у мужчин с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. 2012; 18. (5). 459–466.
2. Полуэктов М. Г. Нарушения сна в молодом возрасте: инсомнии и расстройства дыхания во сне // Лечащий Врач. 2011; 5: 10–15.
3. Полуэктов М. Г. Эндокринная система и нарушения сна / Под ред. Левина Я. И. Полуэктова М. Г. Сомнология и медицина сна. М., 2013. 408–422.
4. Романцова Т. И. Эпидемиология ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. 2011; 1: 5–19.
5. Morselli L., Leproult R., Balbo M., Spiegel K. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite // Clin Endocrinol Metab. 2010; 24 (5): 687–702.

6. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в РФ: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. 2010; 2: 4–11.
7. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. М., 2015: 75.
8. Протокол исследования больных с нарушениями сна. <http://www.sleepmed.ru>.
9. Gangwisch J., Heymsfield S. Sleep deprivation as a risk factor for obesity: results based on the NHANES I // North American Association for the Study of Obesity (NAASO). 2004; 42: 11.
10. Chaput J. P., Despres J. P., Bouchard C., Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec Family Study // Obesity. 2007; 15: 253–261.
11. Scheer F. A., Hilton M. F., Mantzoros C. S., Shea S. A. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment // Proc Natl Acad Sci USA. 2009; 106: 4453–4458.
12. Nedeltcheva A. V., Kessler L., Imperial J., Penev P. D. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance // J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (9): 3242–3250.
13. Коненков В. И., Климонтов В. В., Мичурин С. В. и др. Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения // Сахарный диабет. 2013; 2: 11–16.
14. Алексеева Н. С. Нарушение секреции мелатонина при метаболическом синдроме // Сибирский научный медицинский журнал. 2016; 36 (6): 74–79.
15. Алексеева Н. С. Влияние дефицита и недостаточности витамина D на развитие метаболического синдрома // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016; 18 (9). 43–47.
16. Muscogiuri G., Sorice G. P., Priolella A. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity // Obesity (Silver Spring). 2010; 18 (10): 1906–1910.
17. Talaei A., Mohamadi M., Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes // Diabetol Metab Syndr. 2013; 5 (1): 8.
18. McCarty D. E., Reddy A., Keigley Q. et al. Vitamin D, race, and excessive daytime sleepiness // J Clin Sleep Med. 2012; 8 (6). 693–697.
19. Spiegel K., Tasali E., Leproult R., Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk // Nat. Rev. Endocrinol. 2009; 5: 253–261.
20. Patel S. R., Malhotra A., White D. P. et al. Association between reduced sleep and weight gain in women // Am J Epidemiol. 2006; 164: 947–954.

Оценка динамики функционального состояния пациентов в остром периоде мозгового инсульта на фоне терапии цитиколином

Э. З. Якупов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

Резюме. Изучено функциональное состояние ведущих адаптационных механизмов и данных неврологического статуса у пациентов в остром периоде мозгового инсульта по данным исследования вегетативных показателей на фоне терапии цитиколином.

Ключевые слова: ишемический мозговой инсульт, лечение, нейропротекторы, цитиколин.

Abstract. Functional state of the main adaptation mechanisms and data of neurological status in patients in acute period of cerebral stroke, on the data of research of vegetative indices against the background of therapy with citicoline, were studied.

Keywords: ischemic cerebral stroke, treatment, neuroprotectors, citicoline.

При развитии у человека такого тяжелого состояния, как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), перед врачами встает задача интегративного осмысления ряда медико-биологических процессов, происходящих в организме пациента. В большинстве случаев специалисты ориентированы на «базовые пункты» восстановления пациента после инсульта: витальные функции, динамика двигательного дефицита, когнитивные нарушения. Безусловно, эти позиции являются во многом определяющими в формировании стратегии лечения и реабилитации, уточнении прогноза у пациента. Однако мы не должны забывать об основах, создающих предпосылки для положительной (или отрицательной) динамики состояния больного, перенесшего инсульт. Речь идет о так называемых функциональных системах (ФС), которые обеспечивают гомеостаз и адаптацию организма на разных уровнях организации: метаболическом, гомеостатическом, поведенческом, психическом и социальном. В этой работе мы делаем попытку оценить динамику состояния пациентов, перенесших ОНМК, не только через призму оценки неврологического статуса (двигательный дефицит, когнитивные нарушения), но и проанализировать уровень напряженности функциональных систем, статус которых, по нашему мнению, имеет очень важное прогностическое значение, и, что не менее важно, их основные показатели дают возможность объективно трактовать эффективность проводимой терапии, в частности, использования нейропротекторов у больных в остром периоде ОНМК.

Нам представляется любопытным соотнесение с упомянутыми выше уровнями организации процессов, проходящих в организме при развитии ишемического инсульта (ИИ), с оценкой полученных результатов исследования в соответствии с теорией о ФС.

Следует отметить, что компенсаторно-приспособительные механизмы в организме реализуются главным образом деятельностью надсегментарных структур вегетативной нервной системы (ВНС), преимущественно через сегментарные аппараты: в результате функционирования парасимпатических структур создаются устойчивые состояния органов и гомеостаз, а симпатическая часть изменяет эти состояния применительно к выполняемой функции. Согласно современным представлениям, ВНС принимает ведущее участие в формировании адаптационных реакций в ответ на непрерывно меняющиеся условия внешней и внутренней среды в норме и патологии.

На сегодняшний день имеется большое количество работ, свидетельствующих о ведущей роли ВНС в механизмах симптомообразования, патогенеза и компенсации при целом ряде органических и функциональных заболеваний организма [6, 16]. В большинстве случаев течение и исход многих патологических состояний зависят именно от адекватности ведущих механизмов вегетативного гомеостаза (ВГ). Очевидно, это в полной мере касается течения и исхода мозгового инсульта (МИ).

На практике врачи сталкиваются с проблемой объективизации данных в диагностике состояний вегетативного гомеостаза. На сегодняшний день чувствительная методика исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР) позволяет неинвазивно и безболезненно диагностировать расстройства вегетативной нервной системы, обеспечивая индивидуальный подход к каждому пациенту.

Вместе с тем значимость дезадаптационных процессов, в частности проблема роли ВГ в развитии и течении МИ, остается малоисследованной, что диктует необходимость изучения функционального состояния ВНС при ОНМК.

Оценка функциональных характеристик ВНС в настоящее время проводится на различных методических уровнях. В современных условиях совершенно обоснованно рекомендована и используется оценка реакции синусового узла как наиболее адекватного индикатора вегетативного обеспечения организма (ВОО) и резерва адаптации на уровне сердечно-сосудистой системы (ССС) и организма в целом, методом кардиоинтервалографии (КИГ). Ценность КИГ заключается в непосредственной оценке вегетокардиальных реакций при воздействии различных стрессовых факторов. На базе КИГ ассоциируется в полном объеме оценка деятельности высших вегетативных центров и реализация их активности на вегетокардиальном уровне в частности и организма в целом [1, 5, 6]. Исходя из данных предпосылок в настоящем исследовании для оценки функционального состояния ВНС использовался метод КИГ.

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния ведущих адаптационных механизмов

Основные клинико-демографические показатели обследованных лиц

Таблица 1

Показатель	Значение
Возраст	64,6 ± 13 лет
Распределение по полу	Мужчины — 52,7% Женщины — 47,3 %
Сопутствующая патология	Артериальная гипертензия — 64% Сахарный диабет — 34% ИБС (без нарушения ритма) — 68%
Вредные привычки	Курение — 39% Злоупотребление алкоголем — 15% Малоподвижный образ жизни — 65%
Локализация инсульта	Правополушарный — 44,2% Левополушарный — 55,8%
NIHSS	9,3 ± 0,8
Шкала Бартеля	48,5 ± 2,1
Шкала Ривермид	3,3 ± 0,5

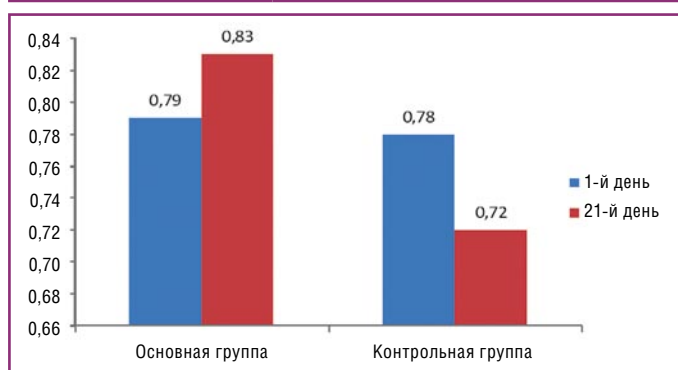


Рис. 1. Динамика изменения Мо

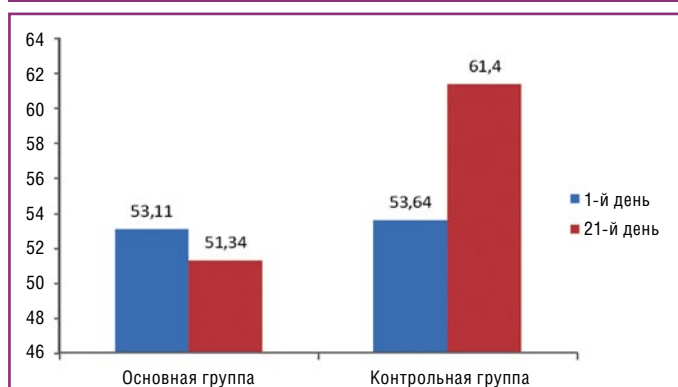


Рис. 2. Динамика изменения АМо

и данных неврологического статуса у пациентов в остром периоде МИ по данным исследования вегетативных показателей на фоне терапии цитиколином.

Материал и методы исследования

Обследовано 55 пациентов в остром периоде ишемического МИ в каротидном бассейне. Возраст пациентов варьировал от 42 до 82 лет (средний возраст 64,6 ± 13,0 лет), среди них было 26 женщин и 29 мужчин (табл. 1). Важным представляется включение в группу обследованных лиц пациентов без нарушений сердечного ритма, так как это могло повлиять на результаты оценки показателей вегетативного гомеостаза.

Все пациенты были разделены на две группы: 1-ю (основную) группу составили 35 человек, получающие базисную

терапию (профилактика и лечение отека мозга, гемодилюция, коррекция нарушений витальных функций и гемостаза, предупреждение осложнений) и цитиколин (препарат Цераксон®) в дозе 2000 мг в сутки внутривенно капельно в течение 5 суток с дальнейшим переходом на прием пероральной формы в дозе 1000 мг/сут в течение 20 дней; 2-ю группу — 20 пациентов, получавших базисную терапию, без цитиколина. Сравнительный анализ эффективности терапии цитиколином проводили по темпам восстановления нарушенного сознания, регресса общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, с использованием клинико-неврологического анализа (оценка по шкале NIHSS, Бартеля, Ранкина). Для оценки функционального состояния ВНС использовался метод КИГ. Рассчитывали следующие показатели: Мо — мода — наиболее часто встречающиеся значения КИГ, характеризующие нейрогуморальный (НГ) канал регуляции и уровни функционирования систем; АМо — амплитуда моды — число наиболее часто встречающихся значений продолжительности кардиоинтервалов (в %) к общему числу интервалов в массиве, отражает влияние симпатоадреналового (СА) звена на синусовый узел; ВР (вариационный размах) — разность между максимальным и минимальным значениями длительности интервалов R-R в данном массиве кардиоциклов, отражает уровень активности парасимпатического (ПС) звена ВНС; ИН (индекс напряжения) — отражает степень централизации управления сердечным ритмом. Тестирование по шкалам и КИГ проводили дважды: при поступлении (в течение суток) и при выписке больного (на 21-е сутки лечения). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Excel.

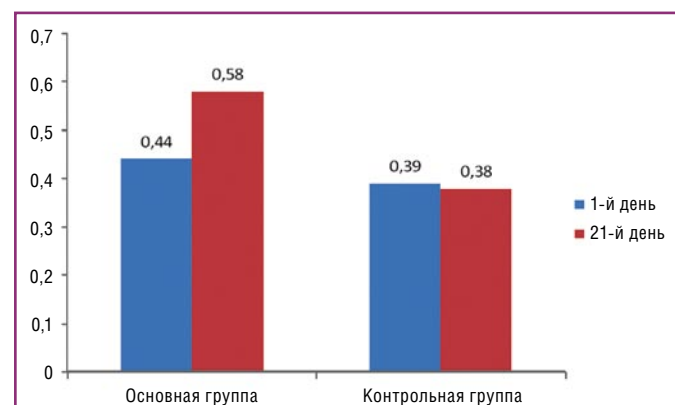


Рис. 3. Динамика вегетативной реактивности

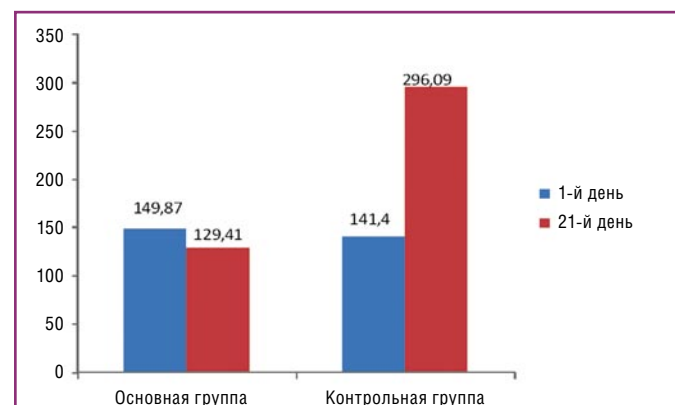


Рис. 4. Динамика индекса напряжения у обследованных лиц на фоне лечения цитиколином

Таблица 2

Динамика неврологического дефицита и показателей вегетативного гомеостаза в основной и контрольной группах

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	1-е сутки	21-й день	1-е сутки	21-й день
NIHSS	9,29 ± 3,72	4,07 ± 3,02*	10,28 ± 4,46	8,28 ± 3,63
Индекс напряжения	143,87 ± 5,1	123,41 ± 5,8*	136,4 ± 5,3	291,09 ± 4,9*
Вегетативная реактивность	0,41 ± 0,3	0,55 ± 0,3*	0,38 ± 0,1	0,36 ± 0,2

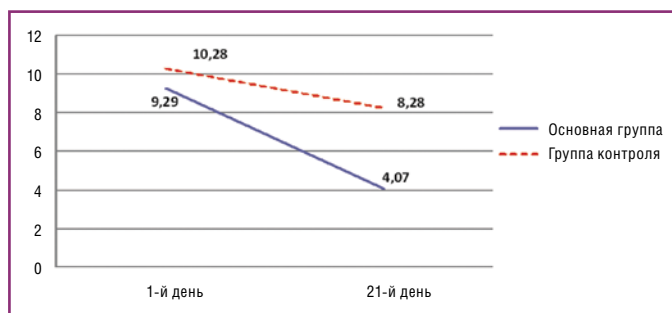
Примечание. * $p < 0,05$.

Рис. 5. Динамика клинического состояния по шкале NIHSS

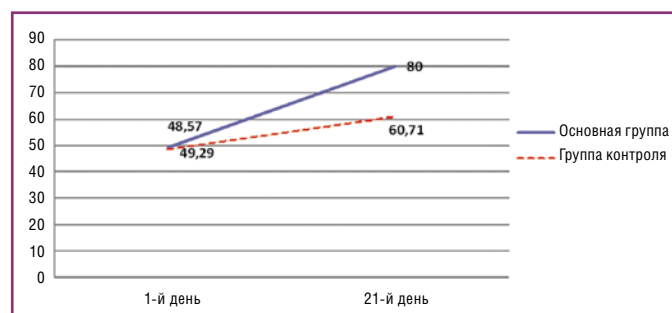


Рис. 6. Динамика клинического состояния по шкале Бартеля

Результаты исследования

Результаты исследования активности ведущих механизмов ВНС (СА, ПС и НГ) у больных с ИИ в динамике заболевания представлены на рис. 1–4.

На фоне терапии цитиколином на 21-е сутки наблюдается увеличение Мо на 3,2%, в группе контроля к концу лечения Мо снижается на 7,7%.

АМо в основной группе снижается на 3,3%, в группе контроля к концу лечения возрастает на 14,5%.

На фоне терапии цитиколином на 21-е сутки ВР возрастает на 31,8%, в группе контроля к концу лечения ВР незначительно снижается на 2%.

На фоне терапии цитиколином ИН снижается на 13,7%, в группе контроля к концу лечения ИН возрастает на 109,4%.

Результаты исследования в целом свидетельствуют о наличии фазовой преэминентности смены активности ведущих механизмов ВНС в динамике течения МИ. Выявленная тенденция в полной мере согласуется с клинко-экспериментальными исследованиями Г. Селье о фазовой структуре стресса и указывает на соответствие динамики изменений ведущих механизмов ВНС закономерностям динамики ответной реакции организма на стресс. В 1-е сутки ишемического МИ вегетовисцеральные взаимоотношения на уровне ССС характеризуются преобладанием СА-механизмов. Это иллюстрирует повышение величины Амо как индикатора СА-напряженности. В последующем имеется тенденция к превалированию роли ПС- и НГ-механизмов в регуляции вегетативного тонуса. СА-напряжение характеризуется тенденцией к нивелированию.

Вместе с тем, как показывают результаты исследований, в двух исследуемых группах отмечается различная динамика изменений активности ведущих механизмов ВНС. В частности, в контрольной группе пациентов отмечается чрезвычайное напряжение СА-механизмов, которое возрастает к 21-му дню заболевания. Это наглядно иллюстрирует повышение величины Амо как индикатора СА-напряженности. Параллельно снижаются величины Мо и ВР, характеризующие активность НГ- и ПС-механизмов ВОО. Все это в конечном итоге обуславливает повышение величины ИН, являющегося не только интегральным показателем напряжения адаптационных механизмов в системе ВОО, но и характеризующего тяжесть состояния больных.

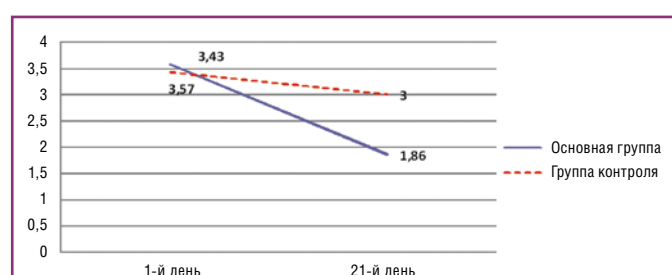


Рис. 7. Динамика клинического состояния по шкале Ранкина

При анализе динамики клинического балла по шкале NIHSS было выявлено опережение восстановления нарушенных неврологических функций (более значимое снижение суммарного клинического балла) у больных, получавших цитиколин, по сравнению с контрольной группой. Разница баллов на 1-й и 21-й день исследования составила $5,22 \pm 0,7$ в основной группе и $2,0 \pm 0,82$ в группе контроля ($p < 0,05$).

В группе пациентов, получавших цитиколин, было отмечено значительно лучшее восстановление неврологического дефицита по шкале Бартеля. Разница баллов на 1-й и 21-й дни в группе пациентов, получавших Цераксон®, оказалась равной $30,71 \pm 0,83$, в контрольной группе — $12,4 \pm 5,57$ ($p < 0,05$).

Разница баллов по шкале Ранкина в основной группе составила $1,71 \pm 0,29$, в контрольной группе — $0,43 \pm 0,12$ ($p < 0,05$).

Следует подчеркнуть, что в целом оценка эффективности различных нейротропиков при МИ базируется на оценке различных шкал (NIHSS, Бартеля, Ранкина, ММSE и другие). Нам показалось оправданным оценить эффекты цитиколина с точки зрения влияния на показатели не только неврологического статуса, но и вегетативного гомеостаза. Именно параметры состояния вегетативной системы могут служить своеобразным «маркером» функционального состояния организма, а показатели вариабельности ритма сердца в свою очередь — это маркеры вегетативного гомеостаза.

Цитиколин представляет собой моноклеотид — цитидин 5'-дифосфохолин (CDP-холин) и состоит из двух биологически активных веществ — природных метаболитов цитидина

и холина. Препарат сочетает в своем спектре действия нейро-медиаторные и нейрометаболические эффекты.

Цитиколин как источник фосфатидилхолина участвует в репарации клеточных мембран, восстанавливая его уровень в нейронах, подвергнутых ишемии в экспериментах *in vitro*. Кроме того, было показано, что введение цитиколина в условиях ишемии восстанавливает уровни фосфолипидов клеточной мембраны сфингомиелина и структурного фосфолипидов внутренней мембраны митохондрий кардиолипина, разрушение которых происходит при участии активированной фосфолипазы A2 [8]. Цитиколин предотвращает активацию фермента, подавляя высвобождение арахидоновой кислоты — субстрата для действия фосфолипазы A2 [15]. Кроме того, цитиколин повышает концентрацию глутатиона и активность глутатионредуктазы, а также уровень АТФ в коре головного мозга и стриатуме, снижает интенсивность выброса возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, что сопровождается уменьшением размера очага ишемии в мозге; показаны также антиапоптотические свойства препарата [9, 12, 13].

Многочисленные клинические исследования цитиколина доказали его эффективность в остром периоде инсульта, проведено довольно большое число клинических исследований, посвященных оценке действия цитиколина как на когнитивную сферу, так и на восстановление двигательной функции после ОНМК, при этом положительный эффект препарата на восстановление двигательных нарушений, вероятно, связан с его влиянием на процессы нейропластичности [11, 18–20].

В результате нашего исследования было выявлено, что на фоне терапии цитиколином отмечаются снижение выраженности и неврологического дефицита (по данным NIHSS) и значительные по своей динамике сдвиги показателей вегетативного гомеостаза, в частности, такие параметры, как ИН и ВР (табл. 2). Необходимо особо подчеркнуть, что динамика изменений состояния функциональных систем выглядит весьма существенной по сравнению с данными рутинных шкал Ранкина, Бартеля и NIHSS, что позволяет сделать вывод о широких возможностях оценки параметров вегетативного гомеостаза с точки зрения эффективности нейропротективной терапии. Учитывая последние данные, опубликованные в феврале 2017 г. Mahtab Roohi-Azizi с соавт., которые оценили положительные эффекты совместного использования цитиколина и антидепрессантов у больных с депрессией, нам кажется оправданным сделать вывод о существенном влиянии нейропротективной терапии не только на «классические позиции» при ОНМК — когнитивные и двигательные нарушения, но и на функциональные расстройства, имеющие значимость для оценки прогноза исходов заболевания у пациентов с инсультом [17].

Выводы

Применение цитиколина в остром периоде ишемического МИ в дозе 2000 мг в сутки внутривенно капельно с последующим использованием пероральной формы (1000 мг/сут) приводит к достоверному ускорению регресса неврологического дефицита по сравнению с контрольной группой.

Сопоставление динамики параметров КИГ в исследуемых группах выявило тенденцию к угнетению ПС- и НГ-механизмов и напряжение СА-механизмов в контрольной группе пациентов, не получавших цитиколин, что служит одним из критериев высокого риска неблагоприятного исхода заболевания.

На основе результатов исследований можно заключить, что в оценке степени напряженности адаптационно-компенсаторных возможностей организма и их резерва, в контроле эффективности проводимой терапии, а также в прогнозировании течения и исхода при МИ эффективным способом является исполь-

зование мониторинга состояния ВНС у больных. В частности, выявление адекватной фазовой преемственности в функциональных системах, например, показателей ВГ по данным КИГ, в виде смены активации СА на ПС-механизмы регуляции, служит объективным критерием благоприятного исхода заболевания. А отсутствие фазовой преемственности и обнаружение стартовой несостоятельности ПС- и НГ-механизмов служит одним из критериев высокого риска неблагоприятного исхода заболевания.

Полученные данные позволяют сделать заключение о возможности оценки эффективности нейропротективной терапии через призму состояния функциональных систем организма, которые в свою очередь можно анализировать с помощью объективного метода исследования вегетативного гомеостаза у пациентов с ОНМК. ■

Литература

1. Бабуц И. В., Мирджанян Э. М., Машаев Ю. А. Алфавит анализа вариабельности сердечного ритма. Ставрополь, 2002.
2. Бабеевский П. М. и др. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984.
3. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А. М. Вейна. М., 2000.
4. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001.
5. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. 2-е изд. Иваново, 2002.
6. Рыбыкина Г. В., Соболев А. В. Вариабельность ритма сердца. М., 2001.
7. Явелев И. С., Грацианский Н. А., Зушков Ю. А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (часть первая) // Кардиология. 1997; 2: с. 61–69.
8. Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Citicoline mechanisms and clinical efficacy in cerebral ischemia // J. Neurosci Res. 2002; 70: 133–139.
9. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. Effects of citicoline on phospholipid and glutathione levels in transient cerebral ischemia // Stroke. 2001; 32: 2376–2382.
10. Appel M. L., Berger R. D., Saul J. P. Beat-to-beat Variability of Cardiovascular Variables: Noise or music? // J. Am. Coll. Cardiol. 1989; 14: 1139–1148.
11. Davalos A., Castillo J. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials // Stroke. 2002; 33: 2850–2857.
12. Hurtado O., Moro M. A., Cardenas A. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport // Neurobiol Dis. 2005; 18: 336–345.
13. Krupinski J., Ferrer I. CDP-choline reduces pro-caspase and cleaved caspase-3 expression, nuclear DNA fragmentation, and specific PARP-cleaved products of caspase activation following middle cerebral artery occlusion in the rat // Neuropharmacology. 2002; 42: 846–854.
14. Lombardi F., Sandrone G., Pernpruner S. et al. Heart Rate Variability as an Index of Sympathovagal Interaction After Acute Myocardial Infarction // Am. J. Cardiol. 1987; 60: 1239–1245.
15. Rao A. M., Hatcher J. F. Does CDP-choline modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia // Brain Res. 2001; 893: 268–272.
16. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use // Circulation. 1996; 93: 1043–1065.
17. Mahtab Roohi-Azizi, Somaye Arabzadeh, Meysam Amidfar, Mohammad Reza Zarinast, Ali Talaei, Shahin Akhondzaden. Citicoline Combination Therapy for Major Depressive Disorders: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial // Clinical Neuropharmacology. Vol. 40, № 1.
18. Secades J. J., Alvarez-Sabin J., Castillo J. et al. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials // J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016, Aug; 25 (8): 1984–1996.
19. Hazama T., Hasegawa T., Ueda S., Sakuma A. Evaluation of the effect of CDP-choline on poststroke hemiplegia employing a double-blind controlled trial. Assessed by a new rating scale for recovery in hemiplegia // Int. J. Neurosci. 1980; 11 (3): 211–225.
20. Ueda S., Hasegawa T., Ando K. et al. Evaluation of the pharmacological effect of CDP-choline injection in post-stroke hemiplegia. Double-blind comparative study using the Hemiplegia Function Test (12-grade evaluation method) // Strides of Medicine. 1994; 170: 297–314.

Комплексный капсулированный препарат глюкозамина и хондроитина в эффективных суточных дозах при остеохондрозе: результаты рандомизированного исследования

С. Н. Лунева¹, доктор биологических наук, профессор

М. З. Насыров, кандидат медицинских наук

Е. В. Трофимова, кандидат медицинских наук

Е. Л. Матвеева, доктор биологических наук

ФБГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова» МЗ РФ, Курган

Резюме. Проведенное исследование выявило эффективность применения комбинированного препарата хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в комплексной терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника на основании данных объективного обследования. Модифицирование обменных процессов в соединительной ткани было доказано по результатам биохимических исследований (концентрации электролитов, активности ферментов костного метаболизма и количественных показателей обмена коллагена).

Ключевые слова: остеохондроз, дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, хондропротекторы, комбинированные препараты, глюкозамин, хондроитин, терапия.

Abstract. The study revealed efficiency of application of combined preparation of chondroitin sulphate and glucosamine hydrochloride in complex therapy of degenerative-dystrophic vertebral diseases based on the data of objective examination. Modification of metabolic processes in connective tissue was proved and revealed according to the results of biochemical studies (concentration of electrolytes, activity of enzymes of osseous metabolism and the measure of collagen metabolism).

Keywords: osteochondrosis, degenerative-dystrophic vertebral diseases, chondroprotectors, combined preparations, glucosamine, chondroitin, therapy.

Тяжелые формы дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника представляют серьезную социальную проблему. Значительный рост заболеваемости и как следствие временной нетрудоспособности, тенденция к прогредиентному течению, нередко ведущая к инвалидности, высокая стоимость диагностики и лечения отмечаются как в отдельно взятых регионах страны, так и в целом по России [1, 2]. Ведущими симптомами дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника являются боль и двигательные нарушения, которые по данным различных авторов встречаются у 50–80% взрослого населения [3, 4]. Несмотря на широкую распространенность данной патологии и проведение целого ряда фундаментальных исследований, лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника остается сложной и нерешенной проблемой. На сегодняшний день отсутствует какое-либо установленное представление о патогенезе данного заболевания, зачастую вызванного сложной комбинацией как дистрофических, генетических, воспалительных, так и инволютивных изменений в хряще межпозвонкового диска с последующим вовлечением тел смежных позвонков, межпозвонковых суставов и связочного аппарата [5–7]. При этом не вызывает сомнений активное участие иммунной системы в развитии и прогрессировании остеохондроза [8, 9]. Кроме того, проведенные в последнее время многочисленные исследования показали, что выраженность рентгенологических проявлений остеохондроза не всегда соответствует степени болевого синдрома [4]. Эти данные нередко еще больше затрудняют выбор правильной тактики лечения у таких пациентов.

Для фармакологической коррекции обострений дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника используются лекарственные средства различных групп: стероидные и нестероидные противо-

воспалительные препараты, миорелаксанты (Стандарт специализированной медицинской помощи при поражениях межпозвонкового диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение), приказ МЗ РФ от 24.12.2012 г. № 1547 н), а также хондропротективные препараты [10].

По мнению большинства исследователей, препараты хондропротекторы занимают особое место в лечении деструктивно-дистрофических заболеваний позвоночника [11]. Стандартные методы терапии позволяют купировать болевой синдром, однако заболевание не излечивается, а приобретает затяжное рецидивирующее течение. Целью применения хондропротекторов является прежде всего восстановление метаболизма суставного хряща и стимуляция тканевых репаративных процессов. Их действие направлено как на активацию биосинтетических процессов в тканях, так и на повышение устойчивости соединительной ткани к действию ферментов катаболизма [12, 13]. Практически все известные к настоящему времени хондропротекторы являются препаратами животного либо растительного происхождения, обладают высоким профилем безопасности и хорошо сочетаются с нестероидными противовоспалительными средствами, анальгетиками и методами физиотерапии [14–16]. Фармакологическое действие данных препаратов обусловлено наличием в них гликозаминогликанов, представленных в том числе в форме хондроитина и/или глюкозамина [17]. Максимально выраженное терапевтическое действие оказывают комплексные препараты. Таким средством направленного действия является препарат Терафлекс (в одной капсуле содержится глюкозамина гидрохлорид — 500 мг и натрий хондроитин сульфат — 400 мг).

Целью настоящего исследования было изучить эффективность препарата Терафлекс в комплексном лечении остеохондроза позвоночника и его влияние на обменные процессы в хрящевой ткани в рамках рандомизированного сравнительного контролируемого исследования.

¹ Контактная информация: luneva_s@mail.ru

Таблица 1

Характеристика болевого синдрома, субъективных и объективных симптомов по группам до и после лечения

Группа	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Длительность заболевания, лет	3,8 ± 1,3	3,8 ± 1,3	3,6 ± 1,2	3,6 ± 1,2
Продолжительность болевого синдрома в течение дня, мин	240 ± 30	120 ± 30*	280 ± 60	190 ± 30
Боль в покое (0–3 балла)	2,8 ± 0,5	1,5 ± 0,5	2,8 ± 0,6	1,7 ± 0,4
Боль при движениях (0–10 см по ВАШ)	8,8 ± 2,1	5,9 ± 1,5	8,6 ± 1,9	6,2 ± 2,2
WOMAC боль	19,9 ± 3,7	16,8 ± 2,5	18,7 ± 4,5	16,9 ± 6,7
WOMAC ограничение движений	155 ± 35	90 ± 30	161 ± 51	120 ± 30

Примечание. * Отмечены результаты, отличающиеся от группы сравнения после лечения с уровнем > 95%.

Таблица 2

Высота измененного позвонка по вентральной поверхности (в см) на различных этапах лечения (по данным КТ)

Показатели	Основная группа			Группа сравнения		
	До лечения	В процессе лечения	После лечения	До лечения	В процессе лечения	После лечения
Среднее значение (M)	1,74	1,96	1,85	1,82	1,99	1,88
Стандартное отклонение (σ)	0,41	0,22	0,51	0,39	0,30	0,40
Ошибка среднего (m)	0,07	0,08	0,1	0,06	0,05	0,12
P	0,176	0,520	0,402	0,390	0,369	0,220

Материалы и методы исследования

Для исследования эффективности и безопасности комбинированного хондропротектора Терафлекс было проведено рандомизированное проспективное клинико-лабораторное обследование 44 больных с деструктивно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, что соответствовало коду M42 (остеохондроз позвоночника) международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Согласно критериям включения в исследование вошли лица с высокой комплаентностью, в возрасте от 20 до 65 лет, с нормальной функцией экскреторных органов без выраженной коморбидности со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. По критериям исключения в исследование не включались лица с новообразованиями, с аллергическими и соматическими заболеваниями, проявляющимися болевым синдромом в нижней части спины. Пациенты были рандомизированы на две группы случайным методом. Первую (основную) группу составили 22 пациента, которым было проведено консервативное лечение по разработанной в ФБГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А.Илизарова» МЗ РФ схеме лечения остеохондроза, включающее инактивацию болевого синдрома. Для устранения болевого синдрома применяли стандартные схемы терапии, включающие прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), таких как диклофенак (Ортофен), мелоксикам и т. д., анальгетиков (парацетамол), по показаниям — локальные блокады с НПВП и анальгетиками. Помимо этого в комплекс входили методики миофасциального релизинга, физиотерапия и лечебная физическая культура (ЛФК). Всем пациентам первой группы в комплексе с консервативным лечением был назначен препарат Терафлекс, по 1 капсуле 3 раза в день после еды в течение первых 3 недель, затем по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 месяцев. Во вторую (сравнительную) группу были включены пациенты (n = 22), получавшие аналогичное первой группе лечение без хондропротекторных препаратов.

В динамике эффективность терапии оценивали на основании следующих критериев: продолжительности болевого синдрома в течение суток (минуты), интенсивности боли в покое (в баллах от 0 до 3), интенсивности боли при движении (по показателям 10-балльной визуально-аналоговой шкалы ВАШ: умеренная — до 5,

сильная — до 7, очень сильная — до 10 баллов), интенсивности боли и ограничения движений (по шкале WOMAC Western Ontario and Universities Osteoarthritis Index), ограничение объема движений (в %), неврологическому статусу (симптом посадки, симптом Ласега, сухожильные рефлексy, нарушение чувствительности, напряжение паравerteбральных мышц и т. д.). Оценку симптомов проводили до, в процессе (спустя 1 месяц) и по окончании лечения (через 4 месяца лечения).

Всем пациентам было проведено рентгенологическое исследование на аппаратах Clinomat (Pixel HF 650) производство ItalRay (Италия), «РЕНЕКС-50-6-2 МП», НПП «Гелиомед» (Россия). Кроме того, пациентам с остеохондрозом проводили исследования на компьютерном томографе Somatom AR.HP фирмы Siemens по программе Thor. spine. Уровни сканирования устанавливали параллельно замыкательным пластинкам: краниально — дуга вышележащего (от измененного) позвонка, каудально — дуга нижележащего позвонка. Анализ изображений проводился в два этапа. Первый этап заключался в просмотре серии послойных изображений в «костном» и в «мягкотканном» окнах. Второй этап анализа результатов компьютерной томографии заключался в получении серии вторично реконструированных изображений при помощи программной функции MPR (Multiplanar reconstruction) в двух стандартных (сагиттальной и фронтальной) плоскостях, а при необходимости и в произвольно выбранных плоскостях. Благодаря этому были проведены количественные измерения вентральной, срединной, дорзальной высот поврежденного позвонка, смежных межпозвонковых дисков, критического расстояния, клина Урбана, плотности костного блока на этапах лечения.

До начала исследований всем пациентам было проведено необходимое клиническое и лабораторное обследование (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением электролитов, щелочной и кислой фосфатаз и др.). Общий анализ крови (с определением эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гематокрита и гемоглобина) проводили на автоматическом анализаторе «Целлоскоп» («Медоник», Швеция). Лейкоцитарную формулу подсчитывали в мазках крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе. Для характеристики хрящевого метаболизма нами проведено лабо-

Таблица 3

Индекс клиновидности (ИК) на различных этапах лечения препаратом Терафлекс (по данным КТ)

Показатели	Этап наблюдения			
	До лечения	В процессе лечения	После лечения	Через 6 месяцев
Среднее значение (М)	1,68	1,33	1,34	1,38
Стандартное отклонение Σ	0,49	0,27	0,61	0,52
Ошибка среднего (m)	0,07	0,05	0,18	0,15
P	0,06	0,00657	0,444	0,036

Таблица 4

Биохимические показатели сыворотки крови по группам до и после лечения (ммоль/л, ферменты — ммоль/л/час)

Показатели	Контрольная группа	До лечения (основная группа и группа сравнения)	Основная группа после лечения	Группа сравнения после лечения
Кальций	2,72 ± 0,09	2,62 ± 0,1	2,75 ± 0,15	2,66 ± 0,1
Фосфор	1,50 ± 0,04	2,00 ± 0,05**	1,44 ± 0,03*	1,99 ± 0,06**
Магний	0,87 ± 0,05	1,10 ± 0,26	0,97 ± 0,01**	0,99 ± 0,06**
Хлориды	110,6 ± 5,5	119,5 ± 5,8	118,5 ± 2,5	116,0 ± 4,8
Гидроксипролин общий	3,55 ± 0,13	3,29 ± 0,09**	3,41 ± 0,04**	3,36 ± 0,10
Гидроксипролин свободный	0,32 ± 0,05	0,29 ± 0,10	0,32 ± 0,12	0,29 ± 0,05
Щелочная фосфатаза	2,84 ± 0,02	2,48 ± 0,02**	2,80 ± 0,05*	2,55 ± 0,03
Кислая фосфатаза	0,17 ± 0,01	0,36 ± 0,01**	0,20 ± 0,01*	0,27 ± 0,05**

Примечание. * Отмечены результаты, отличающиеся от группы сравнения, с уровнем > 95%; ** отмечены результаты, отличающиеся от контрольной группы с уровнем > 95%.

Таблица 5

Биохимические показатели суточной мочи по группам до и после лечения (ммоль/л, гидроксипролин — ммоль/24 часа)

Показатели	Контрольная группа	До лечения (основная группа и группа сравнения)	Основная группа после лечения	Группа сравнения после лечения
Кальций	7,72 ± 0,61	7,18 ± 0,5	7,04 ± 0,25	6,51 ± 0,15
Фосфор	33,90 ± 2,33	32,67 ± 2,55	29,18 ± 4,07	30,54 ± 5,00
Магний	2,05 ± 0,07	1,87 ± 0,12	1,89 ± 0,01	2,11 ± 0,41
Гидроксипролин свободный	0,12 ± 0,61	0,35 ± 0,05**	0,15 ± 0,29*	0,27 ± 0,05**

Примечание. * Отмечены результаты, отличающиеся от группы сравнения, с уровнем > 95%; ** отмечены результаты, отличающиеся от контрольной группы с уровнем > 95%.

Таблица 6

Показатели лейкоцитарной формулы по группам до и после лечения

Показатели	Контрольная группа	До лечения (основная группа и группа сравнения)	Основная группа после лечения	Группа сравнения после лечения
Лейкоциты × 10 ⁹ /л	7,9 ± 0,4	8,2 ± 0,5	6,71 ± 0,2*, **	7,5 ± 0,3
Палочкоядерные	6,8 ± 0,2	8,0 ± 0,1	6,8 ± 0,06	6,5 ± 0,8
Сегментоядерные	63,7 ± 2,31	62,5 ± 2,08	55,3 ± 1,6*, **	60,21 ± 1,4
Лимфоциты	23,5 ± 1,51	22,8 ± 3,12	37,1 ± 2,17*, **	25,30 ± 1,5
Моноциты	6,4 ± 0,12	7,9 ± 0,15	8,1 ± 0,14*	7,8 ± 1,0
Эозинофилы	4,4 ± 0,21	4,0 ± 0,5	4,4 ± 0,16**	4,6 ± 0,9

Примечание. * Отмечены результаты, отличающиеся от группы сравнения, с уровнем > 95%; ** отмечены результаты, отличающиеся от контрольной группы с уровнем > 95%.

раторное исследование сыворотки крови и суточной мочи испытуемых. Контроль за течением патологического процесса в хрящевой ткани осуществляли, определяя в биологическом материале маркеры деградации органического матрикса ткани — количество общего и свободного гидроксипролина. О содержании электролитов в сыворотке крови судили по концентрации общего кальция и хлоридов, неорганического фосфата — по образованию молибдатомолибденового комплекса с малахитовым зеленым. Изучаемые показатели

биологических жидкостей организма сравнивали с аналогичными значениями крови и суточной мочи 20 практически здоровых людей в возрасте от 18 до 58 лет (контрольная группа).

Результаты исследований обработаны непараметрическими методами вариационной статистики, применяемыми для малых выборок. Статистическую значимость различий констатировали при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ($p < 0,05$). Для сравнения показателей в двух независимых группах использова-

Таблица 7

Показатели эритроцитарной формулы по группам до и после лечения

Показатели	Контрольная группа	До лечения (основная группа и группа сравнения)	Основная группа после лечения	Группа сравнения после лечения
Гемоглобин, г/л	118,43 ± 11,43	116,66 ± 6,4	126,83 ± 7,8	120,43 ± 8,97
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,7 ± 0,22	3,63 ± 0,29	4,1 ± 0,65	4,5 ± 0,73
Гематокрит, %	37,4 ± 5,5	37,36 ± 3,5	41,98 ± 4,6	43,9 ± 5,1
Объем эритроцитов, фл	87,7 ± 10,3	100,50 ± 10,5	104,61 ± 12,7	98,9 ± 12,5
Количество гемоглобина в эритроцитах, пг	27,3 ± 1,85	29,23 ± 0,50	31,61 ± 0,50	30,7 ± 3,11
Количество гемоглобина в одном эритроците, %	32,2 ± 2,5	35,15 ± 1,5	34,43 ± 2,5	31,0 ± 4,5
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	271,9 ± 15,1	267,6 ± 10,8	281,3 ± 13,4	282,5 ± 16,1

ли непараметрический W-критерий Вилкоксона для независимых выборок. Для выявления зависимостей использовали корреляционный анализ Спирмена и Краскелла–Уоллиса [18, 19].

Результаты и обсуждение

Исследование проводили у больных с полисегментарным остеохондрозом поясничного отдела позвоночника 2–4 стадии (периода). У всех пациентов отмечалось преимущественное поражение пояснично-крестцового отдела позвоночника на уровне L5–S1 с корешковым синдромом, деформирующим спондилоартрозом, часть страдала сопутствующими заболеваниями (гипертоническая болезнь 1–2 стадии). При поступлении больные в основном предъявляли жалобы на тупые боли ноющего характера. Корешковый синдром, жалобы на иррадиацию боли в нижнюю конечность и хромоту наблюдались в 30% случаев. Все больные передвигались без дополнительных средств опоры. При клиническом обследовании больных выявлено снижение высоты дисков L5–S1, ограничение наклона туловища до 30–60 градусов, напряжение паравerteбральных мышц при сохранении правильной оси позвоночного столба. Наклоны вперед были значительно лимитированы, поколачивание по остистым отросткам являлось болезненным. Симптом посадки был положителен в 100% случаев, симптом Ласега — положителен в 100% случаев. При исследовании сухожильных рефлексов отмечалась асимметрия кожных D < S, ахилловых D = S рефлексов в сочетании с их «оживлением». В 50% случаев присутствовало нарушение чувствительности — гипестезия в дерматоме L5–S1.

Всем больным проведено консервативное лечение по разработанной в РНЦ ВТО схеме лечения остеохондроза, включающее инактивацию болевого синдрома. Для устранения болевого синдрома применяли НПВП и анальгетики, по показаниям проводили локальные блокады. Помимо этого в комплекс входили методики миофасциального релизинга, физиотерапия и ЛФК. Пациентам основной группы в комплексе с консервативным лечением был назначен препарат Терафлекс.

При клиническом осмотре после завершения курса лечения было отмечено купирование болевого синдрома (табл. 1). После окончания курса лечения в основной группе продолжительность болевого синдрома на протяжении суток уменьшалась в 2 раза и достоверно отличалась от таковой в группе сравнения ($p < 0,05$). Также у пациентов, принимавших Терафлекс, отмечена существенная положительная динамика по показателям боли в покое (-46%), боли при движениях по ВАШ (-33%), WOMAC ограничение движений (-42%). Субъективно в группе больных без применения препарата Терафлекс осталась «тяжесть» в поясничном отделе позвоночника. Объективно — наклоны туловища вперед осуществлялись с амплитудой 75–85 градусов. Симптом посадки был отрицателен в 100% случаев, симптом Ласега также показал отрицательный результат в 100% случаев с применением препарата Терафлекс и только в 80% случаев без применения. В основной группе также определялось восстановле-

ние симметричности сухожильных рефлексов: кожные D = S, ахилловы D = S. Нарушение чувствительности и напряжение паравerteбральных мышц не определялись в обеих группах пациентов.

По данным рентгенографии позвоночного столба в сроке 3–4 месяцев после начала лечения препаратом Терафлекс отмечалось улучшение структуры и увеличение высоты дисков. По спондилограммам, при компьютерной томографии (КТ) проводили измерение высоты измененного позвонка по вентральной поверхности на различных этапах лечения. Среднее значение высоты измененного позвонка у пациентов основной группы по вентральной поверхности до лечения по данным КТ составило 1,74 ± 0,4 см. Увеличение в процессе лечения составило 0,22 см (12,6%). После лечения произошло снижение высоты на 0,1 см (11,1%) (табл. 2). Показатель высоты измененного позвонка в группе пациентов без применения препарата Терафлекс в средних отделах до лечения по данным КТ составил 1,82 ± 0,39 см. В процессе лечения произошло увеличение этой высоты на 0,17 см (6,8%) и составило 1,99 ± 0,3 см. После лечения наблюдалось снижение высоты на 0,11 см (2,6%) и составляло 1,88 ± 0,4 см (табл. 2). Таким образом, итоговое изменение высоты дисков в основной группе составило +6,5%, в группе сравнения +3,5%. В целом, у пациентов с остеохондрозом наблюдается проградентное уменьшение высоты межпозвоночных дисков, поэтому меры, способствующие стабилизации данных инволютивных изменений, являются крайне важными.

Оценка рентгеноанатомических параметров тел позвонков базировалась на нескольких основных показателях, к которым относится индекс клиновидности на различных этапах лечения (табл. 3). Индекс клиновидности равен отношению вентральной высоты измененного позвонка к дорсальной высоте измененного позвонка по данным КТ в процессе лечения с применением препарата Терафлекс уменьшился на 0,35 (20,8%). Это происходило за счет уменьшения дорсальной поверхности тела позвонка в результате резекции клина Урбана. В отдаленном периоде ИК увеличился по сравнению с результатом после лечения на 0,04 (2,4%) (табл. 3). Изменения со стороны межпозвоночных дисков, зафиксированные по результатам объективного обследования, происходили на фоне положительной динамики биохимических показателей организма.

Остеорепаративные процессы в ходе лечения оценивали по активности сывороточных ферментов: щелочной фосфатазы как маркера остеобластов и тартратрезистентной кислой фосфатазы (КФ) как маркера остеокластов. Проведенный анализ динамики активности фосфатаз сыворотки крови обнаружил определенную закономерность. Наиболее интенсивно костный обмен происходил у пациентов основной группы с использованием препарата Терафлекс: активность щелочной фосфатазы на всех сроках наблюдения была не только выше относительно пациентов группы сравнения, но и сравнивалась со значениями здоровых людей из контрольной группы. Кроме того, до начала лечения у пациентов с полисегментарным остеохондрозом 2–4 периода

Терафлекс в 2 раза уменьшает потребность в НПВС, сохраняя структуру хряща².

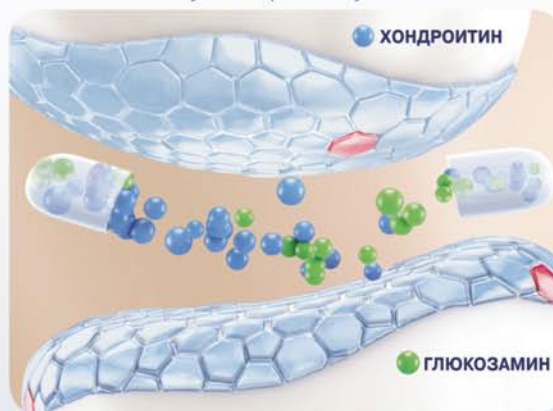
ТЕРАФЛЕКС®:

- Комбинация доказанно эффективных*** суточных доз глюкозамина и хондроитина⁵
- Замедление прогрессирования остеоартроза⁵
- Сокращение приема НПВС⁶



- глюкозаміна гідрохлорид – 500 мг
- хондроїтина сульфат натрія – 400 мг

90  **дней**
1 капсула 2-3 раза в сутки*

[illegible]

была выше и активность КФ. В ходе лечения с применением хондропротектора Терафлекс уровень КФ колебался около значений нормы, в то время как у пациентов без применения хондропротектора средние показатели кислой фосфатазы были статистически значимо выше, что свидетельствовало о повышенной резорбции костной ткани. При этом концентрация общего кальция сыворотки крови у всех пациентов мало изменялась относительно нормы, содержание неорганического фосфата сыворотки было незначительно снижено в основной группе наблюдения (табл. 4). Однако экскреция фосфора с мочой у пациентов с применением препарата Терафлекс не отличалась от значений здоровых людей (табл. 5). В течение проведенного исследования нами была отмечена также определенная динамика изменения концентрации продуктов обмена коллагена в сыворотке крови: содержание общего гидроксипролина в ходе лечения с применением хондропротектора Терафлекс возрастало на 3,5%, при этом содержание свободного гидроксипролина увеличивалось на 10% (табл. 4). Уровень экскреции свободного гидроксипролина — одного из продуктов распада хрящевого матрикса незначительно снижался в группе сравнения и достоверно был снижен в опытной группе на 57% в сопоставлении с данными, полученными до лечения (табл. 5). Таким образом, при приеме препарата Терафлекс динамика обмена соединительной ткани в сыворотке крови, с одной стороны, и в моче, с другой стороны, свидетельствовала о стимуляции анаболических процессов коллагенового метаболизма и торможении катаболических процессов, свойственных дегенеративно-дистрофическим заболеваниям позвоночника.

Приведенные в табл. 6 результаты свидетельствуют о том, что после применения препарата Терафлекс у испытуемых достоверно изменились показатели, характеризующие способность организма к адаптации. Так, мы наблюдали достоверное уменьшение количества лейкоцитов, в основном за счет снижения эозинофилов и сегментоядерных клеток при одновременном повышении количества лимфоцитов. Результаты определения показателей красной крови у больных с полисегментарным остеохондрозом обеих исследуемых групп не отличались от контрольных (табл. 7), что свидетельствует о безопасности комплекса проведенных мероприятий в ходе консервативного лечения для организма пациентов в целом. Переносимость испытуемого препарата Терафлекс у обследованных больных всех групп была хорошей, а нежелательные явления были связаны, как правило, с терапией сопровождения (диклофенак (Ортофен)). В частности, у 4 больных на протяжении периода терапии и наблюдения развились гастроинтестинальные явления, у 2 пациенток — кожная аллергическая реакция, что потребовало двукратного снижения дозы всех используемых нестероидных противовоспалительных препаратов.

Таким образом, применение препарата Терафлекс у вертебральных больных способствует устранению болевого синдрома, снятию напряжения паравертебральных мышц, сохранению высоты межпозвоночных дисков и вызывает определенные метаболические изменения, свидетельствующие в пользу интенсификации обмена костной и хрящевой тканей. Такие изменения способствуют не только восстановлению тканевых структур позвоночника, но и оптимизации в них обменных процессов.

Выводы

1. Хондропротектор Терафлекс оказывает выраженный терапевтический эффект у пациентов с полисегментарным остеохондрозом 2–4 периода и способствует купированию болевого синдрома, сохранению высоты межпозвоночных дисков, восстановлению нарушенного обмена костной и хрящевой тканей.
2. Положительная динамика вертеброневрологической симптоматики при применении препарата Терафлекс проявлялась двукратным уменьшением длительности болевого синдрома ($p < 0,05$ по отношению к группе сравнения) и улучшением объема движений по шкале WOMAC (42%).

3. В процессе лечения препаратом Терафлекс увеличение высоты межпозвоночного диска в среднем составило +12,6%, при этом индекс клиновидности снизился на 20,6%, что свидетельствовало о стабилизации инволютивных изменений позвоночника.
4. В результате применения препарата Терафлекс была отмечена активация репаративных процессов в хрящевой ткани, что объективно подтверждалось увеличением концентрации гидроксипролина в сыворотке крови (на 10%) с одновременным уменьшением его экскреции с мочой (на 57%).
5. Применение препарата Терафлекс в среднетерапевтической суточной дозе (глюкозамин — 1500 мг и хондроитин сульфата — 1200 мг) в течение 3 месяцев отлично переносилось пациентами и не оказывало негативного воздействия на показатели красной и белой крови.
6. Хондропротектор Терафлекс может быть рекомендован как препарат выбора для комплексного купирования обострений и профилактики дегенеративно-дистрофических изменений в костной и хрящевой тканях позвоночника при полисегментарном остеохондрозе. ■

Литература

1. Голубев В.Н., Родичкин П.В., Шаламанов Н.С. Комплексный подход к лечению периартрозозов // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. 2014. № 3. С. 37–41.
2. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани // Лечащий Врач. 2010. № 4. С. 29–31.
3. Курушина О.В., Барулин А.Е. Современные подходы к патогенетическому лечению дорсопатий: обзор клинических рекомендаций // Рус. мед. журн. 2013. № 10. С. 507–511.
4. Баринов А.Н. Современный подход к диагностике и лечению боли в спине // Рус. мед. журн. 2013. Спец. вып. С. 8–16.
5. Алексеев В.В., Баринов А.Н., Кукушкин М.Л. и др. Боль. Рук-во для врачей и студентов. М.: МедПресс, 2009. 302 с.
6. Баринов А.Н. Психофизиология, патоморфология и лечение боли в спине // Рус. мед. журн. 2013. № 30. С. 1524–1531.
7. Жолондз М.Я. Блокады дисков. Остеохондроз — заблуждение. М.: Весь, 2006. 128 с.
8. Камчатнов П.Р. Острая спондилогенная дорсалгия — консервативная терапия // Рус. мед. журн. 2007. № 10. С. 806–811.
9. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана, нового иммуномодулятора и адаптогена // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2014. Т. 12, № 2. С. 12–27.
10. Сурская Е.В. Современные аспекты лечения дорсопатии // Рус. мед. журн. 2009. № 20. С. 1311–1316.
11. Родичкин П.В., Шаламанов Н.С. Клиническая фармакология хондропротекторов // Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии. 2012. Т. 10, № 3. С. 18–27.
12. Чичасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза // Consilium medicum. 2005. Т. 7, № 8. С. 634–638.
13. Michel B.A., Stucki G., Frey D. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial // Arthritis Rheum. 2005. Vol. 52. P. 779–786.
14. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Abramson S.B. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 44, № 6. P. 1237–1247.
15. Parkman C.A. Alternative therapies for osteoarthritis // Case Manager. 2003. Vol. 12, № 3. P. 34–36.
16. Signh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy // Am. J. Med. 2006. Vol. 108, № 1 B. P. 31 S–38 S.
17. Svensson O. Arthrosis among the elderly. Conservative therapy as a first choice // Lakartidningen. 2006. Vol. 98, № 18. P. 2190–2195.
18. Гублер Е.Б. Вычислительные методы анализа и распознавание патологических процессов. Л.: Медицина. 1978. 296 с.
19. Фолин С.В., Бекинблит М.Б. Математические проблемы в биологии. М.: Наука. 1973. 200 с.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Актуальные вопросы патологии беременности и родовспоможения	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	15.06–28.06	0,5 мес
Биологическая терапия в детской ревматологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра педиатрии и детской ревматологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	13.06–26.06	0,5 мес
Молекулярно-генетические методы в диагностике инфекционных заболеваний	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра инфектологии и вирусологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	07.06–28.06	1 мес
ВИЧ-инфекция	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра инфектологии и вирусологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	14.06–27.06	0,5 мес
Акушерство и гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	12.09–09.10	1 мес
Кардиология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, направление «кардиология», Москва	Кардиологи	14.09–09.11	2 мес
Лапароскопическая гинекология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра семейной медицины, направление «новые медицинские технологии», Москва	Врачи лечебных специальностей	01.09–12.10	1 мес
Современные вопросы ревматологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра ревматологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.09–16.10	1,5 мес
Ультразвуковая диагностика заболеваний органов брюшной полости и забрюшинного пространства	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра функциональной и ультразвуковой диагностики, Москва	Врачи лечебных специальностей	01.09–28.09	1 мес
Новые технологии в эндоскопии пищеварительной системы	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Терапевты, педиатры, врачи общей практики (семейной медицины)	26.06–07.07	0,5 мес
Диагностическая и оперативная эндоскопическая ультрасонография экспертного уровня	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Терапевты, педиатры, врачи общей практики (семейной медицины)	26.06–07.07	0,5 мес
Особенности течения воспалительных заболеваний кишечника у детей	РНИМУ, кафедра гастроэнтерологии ФДПО, Москва	Терапевты, педиатры, врачи общей практики (семейной медицины)	19.06–23.06	1 нед
Ишемическая болезнь сердца: вопросы диагностики и лечения	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи, врачи общей практики (семейной медицины), терапевты	19.06–23.06	1 нед

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Актуальные вопросы профилактической и социальной педиатрии	РНИМУ, кафедра поликлинической и социальной педиатрии ФДПО, Москва	Участковые врачи-педиатры, заведующие педиатрическими отделениями детских поликлиник, врачи ДШО, главные врачи детских поликлиник и их заместители, врачи Центров здоровья для детей, интернатов, Домов ребенка	19.06–23.06	1 нед
Гериатрия	РНИМУ, кафедра болезней старения ФДПО, Москва	Гериатры	04.09–27.10	2 мес
Управляемая миоплегия в педиатрии	РНИМУ, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО, Москва	Анестезиологи-реаниматологи, врачи скорой медицинской помощи	05.06–09.06	1 нед
Скорая медицинская помощь	РНИМУ, кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО, Москва	Врачи скорой медицинской помощи	04.09–29.09	1 мес
Кардиология с основами ЭКГ	РНИМУ, кафедра кардиологии ФДПО, Москва	Кардиологи	04.09–13.10	1 мес
Актуальные вопросы дерматовенерологии. Лепра.	РМАПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	13.06–23.06	0,5 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры	12.09–07.11	2 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	08.06–06.07	1 мес
Психиатрия	РМАПО, кафедра психиатрии, Москва	Психиатры	08.06–06.07	1 мес
Пульмонология	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	08.06–06.07	1 мес
Гематология	РМАПО, кафедра гематологии и трансфузиологии, Москва	Гематологи	04.09–30.09	1 мес
Фитотерапия	РМАПО, кафедра гериатрии и медико-социальной экспертизы, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.09–30.09	1 мес
Кардиология	РМАПО, кафедра кардиологии, Москва	Кардиологи	04.09–25.12	1 мес

Не забудьте выписать любимый журнал

18 июня

С Днем медицинского работника!

В честь праздника мы дарим
скидку 20%
на годовую подписку.

Промокод на печатную версию

nDHGcK

Промокод на PDF-версию

06mxz4

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте
журнала www.osp.ru/subscription/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте
журнала www.osp.ru/subscription/



*Предложение действительно до 31.07.2017



Извещение

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 07

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1584 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2017 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Квитанция

Кассир

ООО «Издательство «Открытые системы»

ИНН 9715004017

(получатель платежа)

р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России»

к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва

(наименование банка, другие банковские реквизиты)

Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 07

(наименование платежа)

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 1584 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2017 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 31.07.2017 г.

16+

Реклама

инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция; папилломы гортани/головных связок (фиброзного типа), папилломавирусная инфекция гениталий (Полная информация – см. Инструкцию по применению); Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови; зуд; головная боль; головокружение; слабость; боль в суставах, обострение подагры. Срок годности: 5 лет. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: ПН015167/01 от 18.09.2008. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

**БЕРЕЖНОЕ* ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки****



Мы делаем
здоровье
доступным
во всем мире

За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева Россия», 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35 | Тел. +7 495 6442234 | Факс +7 495 6442235/36 | www.teva.ru
*Инозин пранобекс – малоотоксичное вещество, не влияющее на функции здоровых клеток, с хорошей переносимостью (4); **Изопринозин обладает неспецифическим противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью (1), способствует сокращению продолжительности симптомов заболевания, тем самым снижая потребность в дальнейшем использовании симптоматических ЛС (2), уменьшает применение антибиотиков у детей на 93,5%, других неантибактериальных препаратов – на 78,3% (3); *Инструкция по медицинскому применению препарата Изопринозин; *Осикад Л.В., Образцова Е.В. – Лечащий врач. – 10, 2012; *Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н., и др. – Справочник поликлинического врача. – №9. – 2010; *Булгакова В.А., Лечащий врач, 08/2012

РУ Номер ПН015167/01 от 18.09.2008. Лиц.: ФС-99-02-000920 от 09 сентября 2009, ФС-99-02-0020024 от 18 октября 2011

ISPR-RU-00209-DOK-PHARM-29032018