The Practitioner

16+

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 6 2020

ПЕДИАТРИЯ

• Атопический дерматит у детей раннего возраста • Особенности клинических проявлений и лечения наследственных болезней обмена веществ • Применение лазерного облучения крови как метод профилактики осложнений при коронавирусной инфекции • Факторы риска осложненного течения коклюша и методы их коррекции • Церебральная аллергия • Хроническая надпочечниковая недостаточность у детей и подростков

НУТРИЦИОЛОГИЯ

• Оценка питания беременных женщин и кормящих матерей в перинатальном центре • Роль макро- и микроэлементов в развитии преждевременных родов • Диетические ограничения в коррекции гиперфосфатемии у диализных больных • Способы коррекции множественной микронутриентной недостаточности у детей дошкольного возраста • Специализированное питание у детей с муковисцидозом

Актуальная тема

• Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени • Идиопатическое воспаление орбиты и глюкокортикостероиды как первая линия терапии • Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре • Эффективность включения дезоксирибонуклеата натрия на стадии медикаментозного долечивания пациентов с внебольничной пневмонией

Клинические исследования

• Профилактика возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне

ISSN 1560-5175

9 771560 517000 20006

App Store Google play

Скачай мобильную версию

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

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Посвящается 170-летию со дня рождения В.Д. Шервинского

XV Национальный конгресс терапевтов

(с международным участием)

Москва, 18–20 ноября 2020 года

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»

18+ Реклама

Зарегистрироваться на congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭКСПРЕСС

Medical Journal
Лечащий Врач
16+
№ 6 июнь 2020

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Елена Ольгертовна Гируцкая, **Lvrach@osp.ru**

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР
Марина Чиркова

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Ковалева

КОРРЕКТОР
Наталья Данилова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА
Светлана Терентьева
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

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА
Денис Самсонов

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
ООО «Издательство «Открытые Системы»
Адрес редакции и издателя:
127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, комн. 13
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82
© 2020 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.
Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007
Дата выхода в свет — 05.06.2020 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:
Каталог «Подписные издания»,
официальный каталог Почты России — П1642

РЕКЛАМА
Светлана Иванова, тел.: (495) 725-4780/81/82, lana@osp.ru

МАРКЕТИНГ
Юлия Патронова, тел.: (499) 703-18-54
Отпечатано в ООО «МИНИН»
г. Нижний Новгород, ул. Краснозвездная, д. 7А
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 — Adobe Stock.

ОТКРЫТЫЕ СИСТЕМЫ
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ
Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР
Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР
Татьяна Филина

Дорогие читатели!

В этом номере у нас две основные темы — педиатрия и нутрициология. Хотя иногда их довольно сложно разделить, ведь одной из составляющих здоровья ребенка является правильное питание. Мы не могли остаться в стороне от новостей научного мира — наши коллеги с сайта подготовили краткий дайджест по иностранным публикациям. И, конечно, сразу несколько статей посвящены теме борьбы с коронавирусом, практическому опыту ведения пациентов.

С уважением,
главный редактор
Елена Ольгертовна Гируцкая

Содержание

Medical Journal
Лечащий Врач

Июнь 2020, № 6

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

Новости
News

Педиатрия
Pediatry

Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Атопический дерматит у детей раннего возраста. Нарушение адаптации. Целесообразность введения лечебных смесей/ Ю. А. Копанев, А. Л. Соколов 7

Atopic dermatitis in children of early age. Disorder of adaptation. Advisability of introducing therapeutic mixtures/ Yu. A. Kopanev, A. L. Sokolov 7

Особенности клинических проявлений и лечения отдельных нозологических форм наследственных болезней обмена веществ/ Л. В. Горошко, Е. Г. Бакулина 12

Features of clinical manifestations and treatment of individual nosological forms of hereditary metabolic diseases/ L. V. Goroshko, E. G. Bakulina 12

К вопросу о возможности применения лазерного облучения крови как метода профилактики и лечения осложнений при коронавирусной инфекции/ Л. И. Гусев, В. В. Сафонов. 18

To the question of the possibility of using laser irradiation of blood, as a method for the prevention and treatment of complications of coronavirus infection/ L. I. Gusev, V. V. Safonov 18

Факторы риска осложненного течения коклюша и методы их коррекции на амбулаторном этапе с учетом современных тенденций специфической иммунизации/ Е. И. Краснова, Г. С. Карпович, А. В. Васюнин, Т. Н. Елкина, Ю. А. Татаренко, И. В. Куимова 23

Risk factors of complicated course of pertussis infection and methods of their correction at the ambulatory stage according to modern trends of specific immunization/ E. I. Krasnova, G. S. Karpovich, A. V. Vasyunin, T. N. Elkina, Yu. A. Tatarenko, A. V. Kuimova 23

Церебральная аллергия у детей/ В. М. Студеникин, Н. И. Студеникина 29

Cerebral allergy in children/ V. M. Studenikin, N. I. Studenikina 29

Хроническая надпочечниковая недостаточность у детей и подростков (часть 1)/ В. В. Смирнов, Л. И. Бикбаева 33

Chronic adrenal insufficiency in children and adolescents (part 1)/ V. V. Smirnov, L. I. Bikbaeva 33

Нутрициология

Питание беременных женщин и кормящих матерей в перинатальном центре: субъективные и объективные оценки/ Е. Н. Березкина, В. П. Новикова, А. Н. Завьялова, А. В. Гостимский, А. М. Сусанина, О. В. Лисовский, Е. А. Турганова 38

Nutrition for pregnant women and nursing mothers in the perinatal center: subjective and objective assessments/ E. N. Berezkina, V. P. Novikova, A. N. Zavyalova, A. V. Gostimsky, A. M. Susanina, O. V. Lisovsky, E. A. Turganova 38

Роль макро- и микроэлементов в развитии преждевременных родов/ Н. Я. Абдуллаева, Н. М.-Н. Камилова 44

The role of macro- and microelements in the development of premature birth/ N. Ya. Abdullaeva, N. M.-N. Kamilova 44

Оценка приверженности диетическим ограничениям фосфатов в коррекции гиперфосфатемии у диализных больных/ В. С. Соснина, С. В. Мальчикова. . .48

Assessment of adherence to dietary phosphate restrictions in the correction of hyperphosphatemia in dialysis patients/ V. S. Sosnina, S. V. Malchikova. . . . 48

Множественная микронутриентная недостаточность у детей дошкольного возраста и способы ее коррекции/ В. М. Коденцова, Д. В. Рисник 52

Multiple micronutrient deficiency in preschool children and methods for its correction/ V. M. Kodentsova, D. V. Risnik 52

Опыт использования специализированного питания у детей с муковисцидозом/ Ю. С. Пинегина 58

The experience of using specialized food in children with cystic fibrosis/ Yu. S. Pinegina 58

Актуальная тема
Topical theme

Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени/ Г. В. Волынец, А. И. Хавкин 62

Ursodeoxycholic acid and hepatic diseases/ G. V. Volynets, A. I. Khavkin 62

Идиопатическое воспаление орбиты и глюкокортикостероиды как первая линия терапии: обзор литературы/ И. А. Левашов, А. А. Яровой 69

Idiopathic orbital disease and corticosteroids as first-line treatment: literature review/ I. A. Levashov, A. A. Yarovoy 69

Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации)/ А. А. Зайцев, С. А. Чернов, Е. В. Крюков, Е. З. Голухова, М. М. Рыбка 74

Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines)/ A. A. Zaytsev, S. A. Chernov, E. V. Kryukov, E. Z. Golukhova, M. M. Rybka 74

Эффективность включения дезоксирибонуклеата натрия на стадии медикаментозного долечивания пациентов с внебольничной пневмонией/ А. А. Зуйкова, О. Н. Красноруцкая, Ю. А. Котова, Н. В. Страхова, Д. Ю. Бугримов 80

The effectiveness of the inclusion of sodium deoxyribonucleate at the stage of drug treatment of patients with community-acquired pneumonia/ A. A. Zuikova, O. N. Krasnorutskaya, Yu. A. Kotova, N. V. Strakhova, D. Yu. Bugrimov 80

Клинические исследования
Clinical trials

Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах/ С. С. Леденцова, Н. И. Гуляев, А. В. Гордиенко, Н. П. Гаврилова, Л. С. Орешко, П. В. Селиверстов 85

Combination of acne treatment in women with prevention of complications using standard schemes of systemic retinoids/ S. S. Ledentsova, N. I. Gulyaev, A. V. Gordienko, N. P. Gavrilova, L. S. Oreshko, P. V. Seliverstov. . . . 85

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМТН, академик МАИ, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Вёрткин/ A. L. Vertkin, д.м.н, профессор, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

И. Н. Денисов/ I. N. Denisov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра общей врачебной практики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

М. И. Дубровская/ M. I. Dubrovskaya, д. м. н., профессор, кафедра госпитальной педиатрии им. академика В. А.Таболина Педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Н. В. Зильберберг/ N. V. Zilberberg, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе ГБУ СО УрНИИДВиИ, Екатеринбург

А. В. Караулов/ A. V. Karaulov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

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

В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

О. М. Лесняк/ O. M. Lesnyak, д. м. н., профессор, кафедра семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

И. В. Маев/ I. V. Maev, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko, д. м. н., профессор, академик РАН, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, Москва

Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, ННПЦЗД МЗ РФ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины ОмГМУ, Омск

Г. А. Новик/ G. A. Novik, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya, д. м. н., профессор, НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov (Москва)
О. И. Аполихин/ O. I. Apolikhin (Москва)
Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)
В. А. Ахмедов/ V. A. Akhmedov (Омск)
З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)
С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)
Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)
Т. А. Бокова/ T. A. Bokova (Москва)
Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)
Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)
Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)
Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)
Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)
И. В. Друк/ I. V. Druk (Омск)
Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)
И. В. Зорин/ I. V. Zorin (Оренбург)
С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)
С. Ю. Калинченко/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)
Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)
Е. П. Карпова/ E. P. Karpova (Москва)
Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)
Н. Г. Колосова/ N. G. Kolosova (Москва)
П. В. Колхир/ OP. V. Kolkhir (Москва)
Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)
М. Л. Кукушкин/ M. L. Kukushkin (Москва)
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)
О. Н. Минушкин/ O. N. Minushkin (Москва)
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)
С. И. Овчаренко/ S. I. Ovcharenko (Москва)
А. Ю. Овчинников/ A. Yu. Ovchinnikov (Москва)
В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)
Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)
В. М. Свистушкин/ V. M. Svistushkin (Москва)
А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)
А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)
В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)
В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin (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)
Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik (Москва)
П. Л. Щербаков/ P. L. Scherbakov (Москва)
Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina (Москва)
П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Создан новый инструмент для диагностики и прогноза развития аутоиммунных патологий

Ученые из Института общей физики им. А. М. Прохорова РАН и Московского физико-технического института разработали новый способ диагностики и мониторинга аутоиммунных патологий. Созданный ими биосенсор всего за 25 минут не только чрезвычайно точно измеряет концентрацию аутоантител в крови человека, но и впервые в мире определяет их активность. Сочетание этих параметров позволит выработать новые диагностические критерии для аутоиммунных заболеваний, а также новые подходы к их лечению. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда и опубликована в *Biosensors and Bioelectronics* — самом высокорейтинговом научном журнале в области биосенсорных технологий и аналитической химии, сообщает пресс-служба МФТИ.

Аутоантитела, вырабатываемые иммунной системой, ошибочно воспринимают собственные клетки и органы организма как мишени, подлежащие уничтожению. Так возникают различные аутоиммунные патологии. Известно около 80 таких заболеваний: от ревматоидного артрита, псориаза и волчанки до диабета 1 типа и рассеянного склероза.

Лечение аутоиммунных заболеваний в настоящее время существенно осложняется несогласованностью результатов тестов разных производителей. «В зависимости от того, где и каким методом вы делаете анализ, результаты определения концентрации аутоантител в одной и той же пробе пациента в один и тот же момент времени могут отличаться в 10 и более раз», — рассказывает один из авторов работы А. Орлов, старший научный сотрудник лаборатории биофотоники ИОФ РАН, научный сотрудник лаборатории нанобиотехнологий МФТИ. Такая несогласованность результатов тестов разных производителей объясняется тем, что аутоантитела представляют это совокупность множества разнородных молекул, которые совершенно по-разному взаимодействуют между собой и с мишенью. До сих пор не существовало методики и инструмента, который бы позволял учитывать этот фактор.

Кроме того, существующие и применяемые в широкой клинической практике методы не позволяли оценивать активность аутоантител — показатель того, насколько быстро они способствуют разрушению ткани. Авторы опубликованной работы создали инструмент, решающий обе проблемы одновременно: теперь можно быстро и с высокой точностью измерять и концентрацию, и активность аутоантител. Другая новаторская особенность разработки — одновременное определение в одном образце концентрации и активности аутоантител сразу к нескольким мишеням. Корреляционный анализ данных, полученных одновременно для множества аутоантител, может существенно повысить точность диагностики. В работе показана одновременная характеризация аутоантител к двум мишеням, но авторы работают над увеличением их числа, поскольку с помощью так называемой микрочиповой технологии на такое стекло можно наносить до нескольких тысяч мишеней размером около 100 микрон каждая.

По поверхности стекла исследователи пропускают капельку сыворотки крови пациента, и начинается ее взаимодействие с мишенью. Если в сыворотке есть аутоантитела, они находят мишень и прикрепляются к ней, увеличивая толщину слоя на стекле. Под стеклом располагается интерферометрическая система, разработанная в ИОФ РАН. Этот уникальный оптический регистратор позволяет измерять толщину молекулярного слоя в любой точке стекла и следить за ее изменением в режиме реального времени. Делается это так (см. рис.). После того как аутоантитело присоединяется к закрепленной на поверхности стекла мишени, ученые пропускают вдоль поверхности раствор свободных молекул-мишеней. Авторам работы удалось реализовать подход, который до настоящего времени никто не смог применить на практике для решения этой важной задачи. У каждого аутоантитела есть распознающий участок — «рука», которой оно хватает мишень, так называемый Fab-фрагмент. Таких «рук» у него не одна, а две или более. Одной из них антитело держится за неподвижную мишень, а другими «ловит» подвижные мишени. Этот процесс отражает подлинную (нативную) активность антитела, которую теперь можно измерить численно. Такая схема позволяет, с одной стороны, закрепить на стекле аутоантитела из сыворотки крови, сохраняя при этом их естественную форму, а с другой, максимально избежать присоединения других компонентов, которые могут сильно исказить получаемые данные.

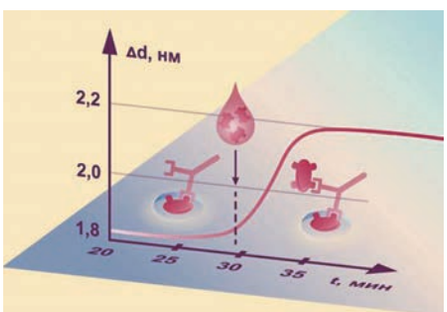


Рис. Аутоантитело имеет так называемые «руки» — распознающие участки. В процессе исследования антитело одной «рукой» держится за неподвижную мишень, другой — хватает движущиеся мишени. Этот процесс отражает активность аутоантитела, которую можно измерить численно. Дизайнер Дарья Сокол, пресс-служба МФТИ

«Мы разработали не только эффективное диагностическое средство, но и уникальный инструмент изучения аутоантител, — считает руководитель авторского коллектива, заведующий лабораторией биофотоники ИОФ РАН П. Никитин, выпускник МФТИ. — На образцах крови пациентов показано, что количественная величина активности аутоантител является параметром, не зависящим от их концентрации. Клиницисты получили возможность осуществлять количественный мониторинг обоих важных параметров непосредственно в процессе течения болезни и разрабатывать на основе этого новые методики диагностики и лечения аутоиммунных заболеваний».

Измерь возраст сердца

Российское кардиологическое общество (РКО) и компания Bayer запустили всероссийский онлайн-тест «Измерь возраст своего сердца!». Онлайн-тест позволяет всем жителям страны от 21 года и старше за 5 минут измерить возраст своего сердца (разницу между биологическим и фактическим возрастом сердца) и тем самым выявить персональный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Тест разработан специалистами РКО в партнерстве с компанией Bayer и является частью социально-образовательного проекта «Пульс жизни». Целью теста является популяризация здорового образа жизни и снижение ключевых факторов ССЗ у населения нашей страны.

ОНФ призывает усилить работу с родителями-антипрививочниками

В связи с пандемией COVID-19 Совет Федерации рассматривает возможность ужесточить санитарно-эпидемические правила вплоть до того, чтобы запретить прием детей в образовательные учреждения, если их родители отказались от прививок, сообщает пресс-служба Общероссийского народного фронта (ОНФ). С принятием новых принципов вакцинации ОНФ призывает усилить информационную работу с родителями, поскольку отказ, как правило, вызван недостатком информированности, нежели обоснованной родительской позицией, заявила координатор проекта «Время рожать», председатель Общероссийской общественной организации поддержки материнства и детства «Совет матерей», врач-педиатр Т. Буцкая.

На фоне эпидемии COVID-19 власти готовы внести кардинальные изменения в действующие санитарно-эпидемические правила, сообщил «Коммерсант». В частности, уже в этом году может быть запрещен прием в детские сады, школы и высшие учебные заведения де-

тей, чьи родители отказываются от прививок. Это и другие предложения рабочей группы Совфеда по изменению законодательства в связи с эпидемией COVID-19 были во вторник утверждены Советом палаты и в ближайшее время будут направлены в правительственную комиссию по повышению устойчивости развития российской экономики, которую возглавляет первый вице-премьер А. Белоусов.

Проблема инфекционной безопасности в образовательных учреждениях для ОНФ всегда была одной из главных тем, требующих повышенного внимания, так как рост антивакцинальных настроений в родительском сообществе создает серьезный риск для профилактики опасных инфекционных заболеваний.

Примеры, когда целые школы закрываются из-за эпидемий менингита (Сургут) или пневмонии (Ханты-Мансийск), стали практически нормой. Эта тенденция негативно сказывается на реализации указа Президента и нацпроекта «Демография» в вопросе снижения смертности населения. При этом существуют вакцины, предупреждающие эти серьезные заболевания.

«ОНФ согласен с рабочей группой Совфеда в том, что необходимо внести изменения в законодательство в связи с эпидемией COVID-19. Надеемся, что с принятием новых принципов вакцинации будет усилена информационная составляющая. Зачастую родители отказываются из-за отсутствия элементарных знаний о пользе вакцинации. Участковый врач должен стать доверенным лицом для каждой семьи, которую терзают сомнения. Рост нагрузки педиатра будет вознагражден крепким здоровьем наблюдаемого малыша и спокойствием мамы», — подчеркнула Т. Буцкая.

Уважаемые читатели,

к сожалению, ведущая тема новостной повестки так и не изменилась — Covid-19 все так же на уме у всех крупных ученых и издательств, врачей и других членов мирового сообщества. Разобраться в нескончаемом потоке новостей стало еще сложнее, но наша редакция выделила наиболее важные достижения клинической и фундаментальной науки.

Наконец-то поставлена точка в споре о связи тяжелой формы Covid-19 с антигипертензивными препаратами. Кратко об этой дискуссии можно прочитать в апрельском выпуске «Лечащего Врача» или на нашем портале. Уверенность в этом вопросе появилась на основании исследования, проведенного на 12 594 пациентах, результаты которого опубликованы в начале мая в журнале *New England Journal of Medicine*. Увеличения риска инфицирования или тяжести течения не было обнаружено ни у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ или сартаны, ни у группы принимавших любые другие антигипертензивные средства. Основной вывод исследования повторяет официальные заявления крупнейших кардиологических сообществ — пациенты, которым были назначены эти препараты, должны продолжать прием терапии.

Продолжается исследование эффективности против Covid-19 старых и новых препаратов. По результатам многочисленных исследований из этой «гонки вооружений» выбыли гидроксихлорохин, лопинавир, ритонавир и арбидол. Некоторые из этих статей являются препринтами, т. е. находятся на стадии рецензирования, что может занять некоторое время. Тем не менее авторы решили опубликовать результаты работы для широкой общественности до окончания всей процедуры публикации. Очень активно обсуждалась тема исследования эффективности ремдесивира. Первоначально новость о неэффективности ремдесивира была опубликована на сайте ВОЗ, но позже это сообщение было удалено с комментарием представителей организации о том, что «черновой документ был выложен случайно» и «сейчас находится на стадии рецензирования». Фармкомпания Gilead Sciences сразу же опубликовала пресс-релиз, в котором сообщалось об одинаковых клинических исходах у пациентов на 5-й и 10-й дни заболевания (предварительные результаты 3-й фазы клинических исследований). Наибольший шум подняло заявление главного американского эпидемиолога Anthony Fauci. По его словам, ремдесивир ускоряет выздоровление пациентов по сравнению с плацебо-группой. Эти данные пока нигде не были опубликованы. Зато в журнале *The Lancet* были опубликованы результаты китайского мультицентрового РКИ, в которых сообщалось, что ремдесивир не обладает какими-то значимыми клиническими преимуществами по сравнению с плацебо, несмотря на достаточно хорошую безопасность и переносимость препарата. Главные ограничения этой работы заключаются в неокончательно сформированной выборке, а также в прекращении приема препарата у ряда пациентов, что также могло бы повлиять на итоговые клинические исходы.

К счастью, клиническая наука не ограничивается одним коронавирусом. В ходе пересмотра результатов исследования SPARCL была еще раз подтверждена роль гиполипидемической терапии в профилактике инсультов и ТИА – конечное число предотвращенных неблагоприятных исходов у пациентов с анамнезом ТИА и инсультом на Аторвастатине было вдвое больше, чем сообщалось ранее.

В других работах были определены новые биомаркеры раннего наступления сахарного диабета 2 типа [6] и различных деменций [7]. В области исследований метаболизма также было обнаружено, что пациенты с целиакией имеют повышенный риск преждевременной смерти, даже несмотря на повышенную настороженность, связанную с заболеванием, и повсеместный доступ к безглютеновым продуктам.

Закончим на мажорной ноте. Известно, что плакучая ива подарила медицине главный антипиретик, задокументированное использование которого относится еще к XVIII веку, до создания синтетического аналога Аспирина в 1897 году компанией Bayer. Новый «подарок» ивы предназначен для онкологии — ученые открыли вещество под названием миябиацин (miyabeacin), способное разрушать некоторые виды раковых клеток, в том числе резистентных к другой терапиию По-видимому, именно из-за успеха Аспирина медицинские оценки других салициноидов длительное время не изучались, но новое химическое соединение имеет все шансы на успех.

Более подробную информацию о приведенных исследованиях можно получить в новостной ленте на портале «Лечащего Врача».

Подготовил Илья Левашов,
сайт lvrach/ru.

Атопический дерматит у детей раннего возраста. Нарушение адаптации. Целесообразность введения лечебных смесей

Ю. А. Копанев[1], *кандидат медицинских наук*
А. Л. Соколов

ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, *Москва*

Резюме. Рассмотрены подходы к лечению атопического дерматита (АтД) у детей первого года жизни, возможности естественного вскармливания у детей с АтД. Приводятся рекомендации по питанию детей раннего возраста с АтД, выбору лечебного питания.
Ключевые слова: атопический дерматит, лечебная смесь, адаптированная молочная смесь, дети первого года жизни.

Atopic dermatitis in children of early age. Disorder of adaptation. Advisability of introducing therapeutic mixtures

Yu. A. Kopanev, A. L. Sokolov
Abstract. Approaches to treatment of atopic dermatitis (AtD) in children of the first year of life were considered, as well as the possibilities of natural feeding in children with AtD. Recommendations on nutrition of children of early age with AtD and choice of dietary nutrition were given.
Keywords: atopic dermatitis, treatment mixture, adapted milk formula, children of the first year of life.

Многие аллергические проблемы возникают из-за проблем с ЖКТ. Особенно это относится к аллергодерматозам, в том числе к атопическому дерматиту (АтД). Существует устойчивое выражение: «кожа — это зеркало кишечника», то есть при появлении кожных высыпаний, особенно аллергодерматоза, причину следует искать в желудочно-кишечном тракте. В кишечнике постоянно находятся или транзитом проходят более 90% всех антигенов, с которыми контактирует человек, именно там сосредоточены основные элементы противоаллергической защиты, а кишечная стенка содержит огромное количество иммунной ткани, что позволяет считать кишечник одним из ключевых органов иммунной системы.

Нарушения адаптации как причина АтД у детей раннего возраста

Потенциально любое вещество, попавшее в ЖКТ, является аллергеном. Это относится и к грудному молоку, и к белку коровьего молока (БКМ). Только после многоуровневой обработки в ЖКТ пища перестает быть аллергеном и в кишечной стенке всасываются безопасные вещества. Этот процесс называется адаптацией к питанию. Адаптация (на средневековой латыни «adaptatio» — «приспособление», «привыкание») обеспечивает приспособление организма к различным антигенам, т. е. любым веществам, отличающимся по своей структуре от генотипа, в том числе к компонентам пищи, микроорганизмам и в конечном счете — ко всему, что окружает человека.

Адаптационные механизмы включают в себя:

- работу иммунной системы. Любой контакт с любым антигеном находится под иммунным контролем. Сначала иммунная система «знакомится» с антигеном, запоминает его (а при новом контакте распознает чужеродное вещество) и, если оно представляет опасность, уничтожает его (в случае болезнетворных микробов, ядов, токсинов), либо, если опасности для организма нет, проявляет по отношению к нему толерантность — невосприимчивость. Иммунная система активно участвует и в процессе всасывания. В состав биопленки, покрывающей весь кишечник изнутри, входят секреторные иммуноглобулины sIgA [1, 2];

[1] Контактная информация: yuakop@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.86.68.001

- обработку ферментами поджелудочной железы и желчью, которая происходит в двенадцатиперстной кишке, где осуществляется начальный этап пищеварения. В основном это расщепление крупных молекул пищи и подготовка к процессу всасывания;
- микробную биопленку — завершающий этап адаптации к питанию. Она защищает макроорганизм от токсичных соединений, не только поступающих в организм с пищей, водой, воздухом, но и образующихся внутри него. Слой «слизь + IgA + нормофлора» полностью покрывает изнутри весь кишечник от тонкой до прямой кишки, соответственно все всасывание происходит через биопленку, которая защищает слизистую оболочку от дегидратации макромолекул, физической и химической агрессии, а также от атак микроорганизмов, бактериальных токсинов и паразитов [2–4]. Нормофлора тормозит процессы декарбоксилирования пищевого гистидина, уменьшая тем самым синтез гистамина, а следовательно, снижает аллергический потенциал энтерального питания для детского организма.

Все адаптационные механизмы тесно связаны друг с другом: нехватка ферментов в верхних отделах системы пищеварения приводит к повреждению биопленки, микробиологические нарушения возникают на фоне иммунных дисфункций и приводят к реактивным изменениям печени и поджелудочной железы, а также к иммунным нарушениям.

Известно, что ребенок рождается с незрелой системой пищеварения, соответственно, с недоразвитыми адаптационными механизмами. До 4–6 месяцев существенно снижена экзокринная функция поджелудочной железы, то есть в верхних отделах ЖКТ ферментов не хватает даже для полноценного переваривания грудного молока и адаптированных смесей. Кроме того, у детей раннего возраста незрелая иммунная система: сначала работает иммунитет, полученный внутриутробно, одновременно начинает формироваться собственный (на это требуется не меньше 3–6 месяцев) [5]. Биопленка (микробиоценоз кишечника, микробиота, микробиом) формируется в несколько этапов. Ребенок рождается со стерильным кишечником, его заселение бактериями начинается в родовых путях, потом продолжается из окружающей среды.

Для формирования биопленки бактерии должны зафиксироваться на определенных локусах кишечной стенки, а потом достигнуть эффективного количества за счет размножения в геометрической прогрессии. Прикрепление микробных клеток к кишечной стенке происходит в три этапа: на первом — за счет слабых взаимодействий осуществляется обратимая адгезия; второй этап заключается в неспецифической адгезии с помощью фимбрий и пилей, включая возникновение водородных и ионных связей; на третьем этапе происходит образование усиливающего адгезию внеклеточного материала (полисахаридов). Первый этап длится 1–2 месяца после рождения, завершаясь формированием нестабильной микробной пленки, следующие этапы — стабилизация биопленки требует более длительного времени — 8–10 месяцев [2].

Нетрудно заметить, что первые 3–6 месяцев после рождения у ребенка фактически нет системы адаптации к питанию. А это значит, что любой продукт может вызвать проблемы: запоры, поносы, колики, срыгивания и аллергодерматозы. Нужно заметить, что речь идет о здоровых детях, находящихся в идеальных перинатальных условиях: отсутствие проблем во время беременности, включая применение антибиотиков и гормональных средств, отсутствие оппортунистических внутриутробных инфекций; неосложненные роды естественным путем; прикладывание к груди сразу после родов и естественное вскармливание; отсутствие заболеваний и применения антибиотиков у ребенка после рождения. Любая из этих проблем нарушает процесс естественного развития систем адаптации с формированием клинической картины, в том числе АтД, очень распространенного у детей раннего возраста [6]. Из-за нестабильности системы пищеварения, в первую очередь биопленки, риск сбоя адаптации по аллергическому сценарию остается высоким и после 6 месяцев.

Если происходят какие-то нарушения барьерной функции ЖКТ (нарушение адаптации), в кровь из кишечника начинают поступать различные токсины и антигены, ставшие аллергенами. Аллергенами являются продукты жизнедеятельности условно-патогенной флоры [7] и паразитов, обитающих в просвете кишечника, а также пища, не подвергшаяся достаточному расщеплению. Все это прямо или опосредованно раздражает тучные клетки, что приводит к выбросу гистамина и, соответственно, к аллергической реакции. Изначально процесс идет по механизму псевдоаллергии, которая тем не менее по клиническим проявлениям не отличается от истинной аллергии, то есть выглядит как классический АтД [8]. В дальнейшем гистамин накапливается, аллергия становится хронической, развиваются сенсибилизация к определенным антигенам и вторичные иммунные реакции, происходит перестройка иммунной системы на синтез IgE (то есть псевдоаллергия может стать истинной аллергией) [9].

Естественное вскармливание у детей с АтД

Для правильного созревания системы пищеварения и системы адаптации идеально подходит грудное молоко. Оно содержит как компоненты для обеспечения текущих потребностей ребенка, так и многочисленные стимулирующие факторы, обеспечивающие развитие иммунной и пищеварительной систем, формирование нормального биоценоза. Но, как сказано выше, даже на полностью естественном вскармливании у ребенка могут возникать аллергические проявления, связанные с нестабильностью и незрелостью адаптационных механизмов.

При появлении у ребенка на грудном вскармливании АтД часто рекомендуется жесткая диета для кормящих женщин, в частности полное исключение из рациона белка коровьего молока (БКМ). У детей с легкими проявлениями

АтД на естественном вскармливании элиминационные мероприятия для кормящих мам бывают эффективными, но на среднетяжелых и тяжелых стадиях, как показывает опыт, эти ограничения не дают практически никакого эффекта, АтД у ребенка полностью не проходит, а наоборот, прогрессирует [10].

Диеты с полным исключением из рациона БКМ негативно отражаются на здоровье кормящей мамы, могут привести к депрессии и нередко приводят к гипогалактии. На здоровье ребенка слишком жесткие ограничения материнского рациона тоже могут сказаться негативно: возможен дефицит питательных веществ, необходимых для развития. Мы, как и ряд ведущих специалистов по детскому питанию [11], придерживаемся принципов частичной элиминации для кормящих мам. Исключаются облигатные аллергены, очень жареное, очень жирное, очень острое, фаст-фуд, газированные напитки. Из молочных продуктов исключается цельное коровье молоко, но при этом мы считаем допустимым использование небольшого количества молока в чае или кашах. Разрешены: кисломолочные продукты — кефир, бификефир, бифидок, ацидофилин, йогурты, нежирный творог, ряженка и другие производные молока. В целом женщина должна есть привычную для нее пищу — это позволит ей поддержать душевное и физическое здоровье, максимально сохранить лактацию. А аллергические проблемы ребенка, как отмечалось выше, в большей степени связаны с нарушениями адаптации, в меньшей степени — с маминым питанием.

Искусственное питание при АтД. Выбор смеси. Прикорм

Большинство руководств по питанию детей раннего возраста с АтД рекомендует введение лечебных смесей (в некоторых случаях с оговоркой, что делать это нужно при неэффективности лечения) [9, 11, 12, 17]. Химический состав большинства лечебных смесей существенно отличается от такового у грудного молока: частичные гидролизаты (сниженное содержание лактозы, частичное расщепление белков); полные гидролизаты (глубокое расщепление белков, чаще всего полное отсутствие лактозы); аминокислотные смеси (максимально расщепленные); смеси на соевом белке. Только лечебные смеси на основе козьего молока приближаются по составу к молоку грудному [16].

Хотя практика назначения лечебных смесей (нередко даже при минимальных проявлениях аллергодерматоза) весьма распространена и поддерживается ведущими педиатрами и аллергологами, мы считаем, что при АтД у детей раннего возраста при необходимости докорма, когда недостаточно грудного молока, необходимо рекомендовать обычную адаптированную молочную смесь, максимально приближенную по химическому составу к грудному молоку. Назначение лечебной смеси (полные или частичные гидролизаты либо аминокислотные смеси) в некоторых случаях уменьшает клинические проявления АтД, но наличие существенных минусов чаще всего перечеркивает всю потенциальную пользу и может существенно ухудшить состояние ребенка:

- если лечебная смесь рекомендуется вместо грудного молока (притом, что его у мамы достаточно для вскармливания), ребенок лишается возможности получать уникальный с биологической точки зрения продукт, обеспечивающий правильное развитие системы пищеварения и адаптационных механизмов;
- существует биологический закон: «ферменты вырабатываются на те вещества, которые попадают в организм; на вещества, которые в организм не поступают, ферменты перестают вырабатываться». Нормальная микрофлора в значительной мере участвует в расщеплении (ферментировании) пищевых субстратов. Соответственно, если ребенок получает уже расщепленные белок и углеводы, собственные ферменты перестают вырабатываться, что приводит к снижению ферментной активности системы пищеварения, нарушению развития поджелудочной железы и формирования биопленки;
- если какая-то система организма не получает положенной физиологической нагрузки, она начинает не только хуже функционировать, но и атрофироваться (например, мышцы теряют массу при отсутствии физической нагрузки). То же самое происходит с пищеварительной системой и системой адаптации;
- чаще всего, на фоне питания лечебными смесями (гидролизатами), возникают трудности с введением прикорма, что обусловлено нарушением развития системы адаптации;
- лечебные смеси в большинстве случаев имеют горьковатый вкус, что затрудняет их введение; стоимость их существенно больше, чем обычных смесей, что создает родителям финансовые затруднения;
- при использовании лечебных смесей меняется в худшую сторону характер стула, часто у ребенка появляется дискомфорт: колики, срыгивания, нарушения сна;
- в большинстве случаев лечебные смеси не решают проблему АтД у детей раннего возраста, потому что причиной аллергодерматозов является не «аллергия на белок коровьего молока» (истинная генетически обусловленная аллергия встречается достаточно редко), а незрелость системы пищеварения и нарушения адаптации. Способы коррекции таких состояний подробно описаны нами в предыдущих публикациях [3, 17]. Как вариант, здоровым детям с незрелостью системы пищеварения можно порекомендовать смеси на основе козьего молока. Преимущество козьего молока заключается в том, что его белки усваиваются легче и быстрее белков коровьего молока [18]. На примере адаптированной смеси Kabrita® на основе козьего молока (Нидерланды) было показано, что смесь обладает хорошей переносимостью (96,8% включенных в исследование детей), а после 1 месяца приема смеси число детей с коликами и запорами сократилось в 2 раза [19].

Обычные (нелечебные) смеси лишены этих недостатков. Если ребенку с АтД недостаточно материнского молока

для обеспечения адекватного вскармливания, то для обеспечения правильного развития системы пищеварения, иммунной системы, формирования нормального биоценоза кишечника смесь должна быть максимально приближена по химическому составу к грудному молоку.

Прежде чем рекомендовать лечебное питание, врач должен тщательно оценить целесообразность этого шага и рассмотреть альтернативные возможности. В большинстве случаев АтД у детей раннего возраста лечится без изменений питания (ребенок остается на естественном вскармливании или продолжает получать обычную молочную смесь). Лечебное питание может быть рекомендовано в случаях декомпенсации как вынужденная крайняя временная мера, но не вместо терапии. При этом нужно стремиться к тому, чтобы со временем питание ребенка стало обычным, соответствующим возрасту.

Введение прикорма у детей с АтД должно происходить по правилам введения прикорма для здоровых детей [12]. При наличии у ребенка клинических проявлений аллергодерматоза нужно оценивать исходное состояние и изменения, которые происходят при постепенном введении нового продукта. Если реакций на введение нового продукта нет, необходимо продолжать вводить этот продукт, постепенно увеличивая его количество. При ухудшении не стоит убирать продукт сразу, нужно продолжить давать его, не увеличивая, до 4 дней. Обычно этого времени достаточно, чтобы адаптационные механизмы «разобрались» с новым продуктом и привыкание состоялось. Если какой-то продукт однажды не получилось ввести, можно предпринять повторную попытку через 3–4 недели. За это время адаптационные системы могут дозреть до беспроблемного восприятия данного продукта.

Выводы

1. АтД в раннем возрасте возникает вследствие незрелости или нарушений в системе адаптации, включающей в себя совместную работу пищеварительных ферментов, местного иммунитета кишечника и микробной биопленки (микробиоценоза кишечника).
2. При АтД у детей раннего возраста, находящихся на грудном вскармливании, необходимо сохранять питание грудным молоком. Кормящим мамам следует рекомендовать щадящие диеты без полной элиминации БКМ.
3. При выборе смеси для докорма или искусственного вскармливания физиологично назначать обычные (нелечебные) адаптированные молочные смеси. Прикорм детям с АтД вводится по стандартным правилам его введения. ■

Литература

1. *Costerton J. W., Lewandowski Z., Caldwell D. E.* at al. Microbial biofilms // Annu. Rev. Microbiol. 1995. Vol. 49. P. 711–745.
2. *Шендеров Б. А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание. Том 1: Микрофлора человека и животных и ее функции. М.: Издательство ГРАНТЪ, 1998. 288 с.
3. *Копанев Ю. А.* Атопический дерматит, нарушения адаптации и дисбактериоз кишечника // Доктор.Ру. 2010, № 2 (53), с. 45–50.
4. P*anda S., Guarner F., Manichanh C.* Structure and functions of the gut microbiome // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2014; 14 (4): 290–299.
5. Детские болезни: учебник / Под ред. А. А. Баранова. 2-е изд. 2009. 1008 с.
6. *Ревякина В. А., Боровик Т. Е.* Пищевая аллергия у детей: современные аспекты // Российский аллергологический журнал. 2004. № 2. С. 71–77.
7. *Короткий Н. Г., Тихомиров А. А., Белова А. В.* Особенности развития инфекционных процессов и роль, бактериальных суперантигенов в формировании различных клинико-патогенетических вариантов атопического дерматита у детей // Педиатрия. 2003. № 2 (3). С. 27–32.
8. *Лусс Л. В., Прокопенко В. Д., Репина Т. Ю.* Истинные и ложные аллергические реакции на пищевые продукты. М.: Крон-Пресс, 1996. 111 с.
9. Атопический дерматит: Рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ по атопическому дерматиту / Под общ. ред. Р. М. Хаитова, А. А. Кубановой. М., 2002.
10. *Боровик Т. Э.* и др. Подходы к организации диетотерапии детям первого года жизни с пищевой аллергией в современных условиях // Доктор.Ру. 2009. № 2. С. 34–40.
11. *Боровик Т. Э., Ревякина В. А., Макарова С. Г.* Диетотерапия при пищевой аллергии у детей раннего возраста // Российский аллергологический журнал. 2010. Приложение к № 4.
12. *Боровик Т. Э.* и др. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации // Практика педиатра. 2008. № 1, с. 13–17.
13. *Боровик Т. Э.* и др. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации // Практика педиатра. 2008. № 2, с. 11–16.
14. *Боровик Т. Э.* и др. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации // Практика педиатра. 2008. № 5, с. 81–87.
15. *Зайцева О. В.* Атопический дерматит: стратегия и тактика педиатра // Практика педиатра. 2013. №. С. 5–8.
16. Специализированные продукты питания для детей с различной патологией. Каталог. Изд. 2-е / Под ред. Боровик Т. Э., Ладодо К. С., Скворцовой В. А. М.: МИА, 2008. 272 с.
17. *Копанев Ю. А., Соколов А. Л.* Дисбактериоз у детей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. 128 с.
18. *Maathus, Annet* et al. Protein digestion and quality of goat and cow milk and infant formula and human milk under simulated infant conditions. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, v. 65, n. 6, p. 661, 2017.
19. *Боровик Т.Э.* с соавторами, Эффективность использования адаптированной смеси на основе козьего молока в питании здоровых детей первого полугодия жизни: результаты многоцентрового проспективного сравнительного исследования, ВСП, т. 16, № 3.

АДАПТИРОВАННЫЕ МОЛОЧНЫЕ СМЕСИ НА ОСНОВЕ НАТУРАЛЬНОГО КОЗЬЕГО МОЛОКА

kabrita®

Смеси нового поколения, сочетающие преимущества козьего молока и современные функциональные ингредиенты для роста и развития малыша

Соотношение сывороточных и казеиновых белков соответствует "Золотому стандарту" и максимально приближено к грудному молоку — 60:40

Комплекс жиров для облегчения пищеварения — DIGESTX® комфортно животику

Пребиотики (GOS и FOS) + пробиотики (живые бифидобактерии Bifidobacterium BB-12®) помогают повышению иммунитета — ПРЕБИОТИКИ, БИФИДОБАКТЕРИИ, ПРОБИОТИКИ

Жирные ω-3 и ω-6 кислоты для развития мозга и зрения — DHA + ARA

5 нуклеотидов способствуют развитию иммунитета — 5 НУКЛЕОТИДОВ

Без добавления подсластителей. Сладкий вкус достигается за счет лактозы - натурального молочного сахара — БЕЗ САХАРА

Мягкий сливочный вкус нравится малышам

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

Произведено в Голландии

Грудное молоко - лучшее питание для младенца. Рекомендуется консультация с медицинским работником перед введением прикорма. Адаптированная сухая молочная смесь kabrita® 1 GOLD на основе козьего молока, от 0 до 6 месяцев, 400 г., 800 г. Для медицинских сотрудников. Представительство тм kabrita® в России. Товар зарегистрирован. Реклама.

www.kabrita.ru 8 800 100 55 12

Особенности клинических проявлений и лечения отдельных нозологических форм наследственных болезней обмена веществ

Л. В. Горошко[1]
Е. Г. Бакулина, *доктор медицинских наук*

АНМО СККДЦ, Ставрополь

Резюме. Рассмотрены основные клинические подходы к диагностике и терапии основных жизнеугрожающих наследственных заболеваний обмена аминокислот, относящихся к группе органических ацидурий, таких как болезнь кленового сиропа мочи (БКСМ). Описаны клинико-генетические формы БКСМ и особенности ее клинических проявлений, а также методы диагностики и лечения.
Ключевые слова: наследственные болезни обмена веществ, органическая ацидурия, диагностика, нутритивная поддержка, лечение.

Features of clinical manifestations and treatment of individual nosological forms of hereditary metabolic diseases

L. V. Goroshko, E. G. Bakulina
Abstract. We reviewed main clinical approaches to diagnostics and therapy of key life-threatening hereditary amino-acid metabolism diseases related to the group of organic acidurias, such as maple syrup urine disease (MSUD). Clinical-genetic forms of MSUD and characteristics of its clinical manifestations were described, as well as methods of diagnostics and treatment.
Keywords: hereditary metabolic diseases, organic aciduria, diagnosis, nutritional support, treatment.

Своевременная диагностика и лечение наследственных болезней обмена веществ представляют собой одну из важных задач в практике неонатолога, педиатра, невролога. В связи с внедрением в нашей стране обязательного неонатального скрининга — массового обследования новорожденных детей на наиболее распространенные врожденные и наследственные заболевания, многие проблемы оказались решены, однако для ряда других редких жизнеугрожающих наследственных заболеваний обмена аминокислот, относящихся к группе органических ацидурий, проблемы ранней диагностики и своевременного лечения до сих пор остаются нерешенными [1].

Наибольшую группу риска представляют наследственные болезни аминокислотного обмена (НБАО) и органические ацидурии. В настоящее время известно, что органические ацидурии (ацидемии) занимают значительную долю среди редких заболеваний по степени высокого риска смертности среди тяжелобольных детей. Еще в 1954 г. доктор Джон Менкес и его коллеги описали семейный случай, когда у четырех детей (братьев и сестер), рожденных здоровыми, в течение первой недели жизни отмечались признаки прогрессирующей энцефалопатии и запаха мочи, «поразительно похожего на кленовый сироп», с дальнейшим развитием летального исхода в возрасте трех месяцев с клинической картиной отека мозга [2].

Среди группы редких наследственных заболеваний обмена аминокислот, относящихся к группе органических ацидурий (ацидемий), выделяют несколько наиболее частых жизнеугрожающих нарушений: болезнь «кленового сиропа» у детей — МКБ-10: Е71.0, метилмалоновая ацидурия у детей — МКБ-10: Е71.1, пропионовая ацидурия (ацидемия) у детей — МКБ-10: Е71 [3–5]. Особенностью классических форм заболеваний этой группы является высокая степень летальности в первые дни и недели жизни детей ввиду полиморфизма клинических проявлений, отсутствия своевременно поставленного диагноза и начала патогенетической диетотерапии.

В статье разбираются основные клинические подходы к диагностике и терапии основных жизнеугрожающих наследственных заболеваний обмена аминокислот, относящихся к группе органических ацидурий.

Методы исследования

Нозологии

Органические ацидурии (ацидемии) представляют собой класс наследственных метаболических нарушений, возникающих вследствие дефектов промежуточного метаболического пути окисления аминокислот, углеводов и жирных кислот.

Классические формы органических ацидурий (ацидемий) у новорожденных первой недели жизни имеют сходную клиническую картину и могут проявляться нарастающей тяжелой клинической неврологической симптоматикой (генерализованными судорогами, вялостью, общим угнетением функций центральной нервной системы, которая чередует-

[1] Контактная информация: goroshko_stv@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.35.78.006

ся с повышенной возбудимостью, отказом от пищи, упорной рвотой, мышечным гипертонусом, признаками обезвоживания) и при отсутствии своевременно постановленного диагноза и лечения зачастую заканчиваются летально до того, как становится очевидной специфическая метаболическая картина наследственного заболевания. При невыраженных дефектах и относительно благоприятном периоде новорожденности, в более старших возрастных группах пациенты длительно наблюдаются у педиатра или невролога под маской самых различных заболеваний: детского церебрального паралича, различных вариантов умственной отсталости, эпилепсии, резистентной к антиконвульсантам, и метаболических кризов неясной этиологии.

Болезнь кленового сиропа мочи (БКСМ, или MSUD от англ. Maple Syrup Urine Disease) относится к группе редких генетических заболеваний и обусловлена врожденным дефицитом фермента дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью, необходимой для расщепления (метаболизма) в организме трех аминокислот с разветвленной цепью (АРЦ): лейцина, изолейцина, валина, а также накоплением в биологических жидкостях их дериватов — 2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой кислот [3].

АРЦ — лейцин, изолейцин и валин являются тремя из девяти незаменимых аминокислот и составляют 35–40% незаменимых аминокислот в составе белков организма и 14% всех аминокислот в скелетных мышцах. Они имеют общие мембранные транспортные системы и ферменты для их переаминирования и необратимого окисления. Они могут быть глюкогенными (валин), кетогенными (лейцин и изолейцин) или теми и другими (изолейцин), поскольку их конечные продукты, сукцинил-КоА и/или ацетил-КоА, могут войти в цикл Кребса для выработки энергии и глюконеогенеза или выступать в качестве прекурсоров для липогенеза и продукции кетоновых тел через ацетил-КоА и ацетоацетат [6].

Мультиферментный комплекс дегидрогеназы кетокислот с разветвленной цепью (BCKD, от англ. branched-chain α-ketoaciddehydrogenase) имеет сложное строение и состоит из 4 белковых соединений: E1 (α- и β-субъединицы), E2 и E3. Коферментом E1 β-субъединицы служит тиамин пирофосфат. В настоящее время установлена локализация генов, кодирующих отдельные компоненты данного энзимного комплекса: E1 α-субъединицы (ген *BCKDHA*) — 19q13.1-q13.2; E1 β-субъединицы (ген *BCKDHB*) — 6p22-p21; E2-протеина (ген *DBT*) — 1p31; E3-протеина (ген *DLD*) — 7q31-q32. Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Частота заболевания среди новорожденных в Европе составляет 1:185 000–1:200 000. В России точная частота данного заболевания не определена [3].

Результатом метаболических нарушений при БКСМ является чрезмерное накопление в организме трех АРЦ (лейцина, изолейцина, валина) и их побочных продуктов (2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой кислот), обладающих общетоксическим, нейротоксическим действием в высоких концентрациях [6].

Высокие уровни лейцина в плазме приводят к конкурентному ингибированию транспорта других крупных нейтральных аминокислот (тирозин, фенилаланин, триптофан, изолейцин, валин, гистидин, метионин, глутамин и треонин) через гематоэнцефалический барьер благодаря их общему транспортеру (LAT1). Уменьшение уровня этих незаменимых аминокислот приводит к снижению синтеза белков и нейротрансмиттеров, таких как дофамин, серотонин, гистамин и S-AdoMet, за счет ограничения доступных предшественников. Кроме того, дефицит кетокислотной дегидрогеназы с разветвленной цепью способствует снижению выработки кетоновых тел из лейцина, которые необходимы для синтеза миелина. В сочетании с нарушением синтеза белка это приводит к тяжелой дисмиелинизации [6–8].

Помимо основного нейротоксического эффекта, обусловленного высоким уровнем патогенетически значимых АРЦ (преимущественно лейцина и его метаболитов), у больных с БКСМ вследствие дефицита нейтральных аминокислот (аланина, глицина, глутамина, тирозина, триптофана и др.) и нарушения их внутриклеточного транспорта отмечается развитие различных нейромедиаторных расстройств.

В патогенезе прогрессирования тяжелых клинических проявлений у больных с БКСМ немаловажную роль также играет кетоацидоз, гипонатриемия, отек и атрофия ткани мозга, вторичная гипераммониемия, недостаточность глюконеогенеза и гипогликемия, а также дисфункция митохондриальной дыхательной цепи и окислительного фосфорилирования.

В настоящее время выделяют следующие клинико-генетические формы БКСМ:

- классическая, или неонатальная (наиболее частая);
- промежуточная;
- интермиттирующая;
- тиамин-зависимая;
- обусловленная дефицитом E3-протеина и сопровождающаяся лактатацидозом (митохондриальное заболевание).

Метилмалоновая ацидемия (ацидурия) — генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное блокированием обмена пропионатов на уровне перехода метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА и нарушением метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина.

Классическая форма заболевания обусловлена дефицитом метималонил-КоАмутазы (ген *MUT*) с полным (mut0) или частичным (mut-) отсутствием активности фермента. Кофактором данного фермента является витамин B_{12}, поэтому дефекты метаболизма данного фермента также сопровождаются метилмалоновой ацидурией — изолированной или в сочетании с гомоцистинурией [4].

При метилмалоновой ацидемии недостаточная активность метилмалонил-КоА-мутазы приводит к значительному накоплению метилмалоновой кислоты, а также метаболитов, полученных из пропионил-КоА, таких как 3-ОН-пропионат, 2-метилцитрат (продукт реакции пропионил-КоА с оксалоацетатом) и пропионилглицин.

Первоначальные исследования были сосредоточены на изучении метилмалоновой кислоты как основного токсина, в то время как последующие исследования указывают на ключевую роль 3-ОН-пропионата и 2-метилцитрата в развитии различных вторичных биохимических изменений, наблюдаемых при ММА, включая лактатацидоз, гиперглицинемию, гипераммонемию и гипогликемию.

Распространенность заболевания среди новорожденных в странах Европы составляет 1:48 000–61 000; половина случаев представлена B_{12}-резистентными формами. В Российской Федерации точная частота заболевания не определена [4].

Пропионовая ацидемия (ацидурия) — генетически гетерогенное наследственное заболевание из группы органических ацидемий, обусловленное дефицитом пропионил-КоА-карбоксилазы, что ведет к блокированию обмена пропионатов на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА и нарушению метаболизма ряда аминокислот (изолейцин, валин, треонин, метионин), жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина. Тип наследования патологии — аутосомно-рецессивный [7].

Патогенез пропионовой ацидемии сходен с патогенезом метилмалоновой ацидемии и связан с накоплением производных пропионовой кислоты вследствие блокирования обмена на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА.

Предшественниками пропионатов в организме служат аминокислоты изолейцин, валин, треонин и метионин (50% общего количества пропионатов), жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода и холестерин (25%); остальная часть пропионатов образуется в кишечнике в результате деятельности эндогенной флоры. Накопление органических кислот (пропионовой, гидроксипропионовой, метиллимонной и др.) ведет к тяжелому метаболическому кетоацидозу, вторичной гипераммониемии, гиперглицинемии, гипогликемии. Повышенный уровень в крови и высокая почечная экскреция пропионилкарнитина обусловливают истощение запасов карнитина и его вторичный дефицит.

Клинические проявления

Особенностью клинических проявлений при НБАО является тот факт, что ребенок рождается внешне здоровым и в зависимости от степени дефекта фермента симптомы могут проявляться как в первые дни и недели после рождения, так и в более отдаленном периоде в результате хронической интоксикации.

При классической форме БКСМ, с остаточной активностью фермента менее 3%, симптомы заболевания появляются в первые дни после рождения ребенка. На фоне кормления грудным молоком или молочной смесью наблюдается резкое ухудшение общего состояния: вялость, которая может сменяться повышенной возбудимостью, возможно возникновение упорной рвоты, отказа от пищи, судорог, коматозного состояния, цианоза, нарушения дыхания (апное).

В случае нарастания признаков энцефалопатии у новорожденных детей с БКСМ в плазме крови отмечаются повышение концентрации патогенетически значимых аминокислот (лейцина, изолейцина, валина), включая аллоизолейцин (allo-ILE), а также общее нарушение соотношения концентраций аминокислот спустя 12–24 ч после рождения. Повышение декарбоксилазы производных α-кетокислоты (BCKAs) и генерализованная кетонурия, раздражительность и снижение аппетита (плохое сосание) могут возникать через 24–72 ч; усугубление энцефалопатии, проявляющееся в виде вялости, перемежающегося апноэ, опистотонуса и стереотипных движений, таких как «фехтование» и «езда на велосипеде», на 4–5 день. При наличии прогрессирующих изменений кома и центральная дыхательная недостаточность могут возникнуть на 7–10 дни. Другие формы заболевания БКСМ с различной степенью частичной активности ферментов, включая промежуточную, интермиттирующую, тиамин-зависимую, могут привести к тяжелой хронической метаболической интоксикации и развитию хронической энцефалопатии с катаболическим стрессом.

У детей старше 1 года при отсутствии своевременно поставленного диагноза прогрессируют признаки задержки психомоторного развития, умственная отсталость, эритематозные высыпания, частые инфекционные заболевания, судорожный синдром. У большинства больных БКСМ отмечается специфический запах мочи.

Схема основных клинических проявлений и метаболических нарушений, наблюдающихся при БКСМ, метилмалоновой/пропионовой ацидуриях, представлена в табл. 1.

Диагностика

Классическая диагностика БКСМ проводится на базе медико-генетического центра врачом-генетиком и основана на анализе родословной, данных анамнеза, клинических проявлений, результатах анализа уровня аминокислот лейцина, изолейцина, валина в крови с подсчетом соотношения лейцин/аланин, определении почечной экскреции органических кислот — 2-кетоизокапроновой, 2-кето-3-метилвалериановой, 2-кетоизовалериановой.

На практике, в случае подозрения на заболевание при наличии острого метаболического криза или в случае тяжелого состояния ребенка в стационаре, рекомендуется определение кислотно-щелочного состояния крови (*cito!*). Клиническая картина у ребенка с БКСМ в тяжелом состоянии сопровождается метаболическим кетоацидозом, гипонатриемией, гипогликемией, угрозой развития отека мозга и требует интенсивной коррекции выявленных нарушений. Для подтверждения диагноза или при подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена необходима консультация генетика. Исследование содержания аминокислот, органических кислот, ацилкарнитинов в крови и моче проводят до начала лечения [3, 5, 6].

Возможные колебания концентрации аминокислот в плазме крови у больных с БКСМ представлены в табл. 2.

Аллоизолейцин является химическим производным изолейцина и представляет собой самый чувствительный и специфический диагностический маркер для всех форм БКСМ. Аллоизолейцин плазмы составляет < 5 мкмоль/л у здоровых детей и взрослых и превышает это значение в 94% и 99,9% образцов у пациентов с промежуточными и классическими формами БКСМ соответственно. В качестве основных методов подтверждения диагноза рекомендуется проведение тандемной масс-спектрометрии (МС/МС) и аминокислотного анализа с помощью газовой хроматографии. Окончательный лабораторный диагноз имеет решающее значение для подтверждения БКСМ, поскольку ее клиническая картина отличается выраженным полиморфизмом и может быть похожа на другие врожденные дефекты метаболизма [9].

Лечение

Классический вариант БКСМ является одним из самых изменчивых и опасных наследственных метаболических состояний: резкие подъемы уровня лейцина и α-кетоизокапроновой кислоты (αKIC) вызывают метаболическую энцефалопатию и критический отек мозга, в то время как хронический дисбаланс аминокислот и нейротрансмиттеров представляет опасность в плане снижения интеллектуальных функций, приводит к снижению памяти и внимания, умственной отсталости, нарушению исполнительных функций и развитию психического заболевания.

Строгая диетическая терапия с ограничением патогенетически значимых аминокислот и назначением специализи-

рованных аминокислотных смесей диетического (лечебного питания) является основным методом лечения больных, назначается при подозрении на наследственное нарушение аминокислотного обмена сразу после взятия анализов.

Поскольку до получения результатов лабораторного обследования невозможно точно определить тот или иной тип аминоацидопатии или органической ацидурии, первым шагом в лечении таких больных является уменьшение суточной дозы потребляемого с естественной пищей (грудным молоком или адаптированной молочной смесью) белка до 1 г на кг массы тела больного наряду с коррекцией кислотно-щелочного равновесия и другой необходимой симптоматической терапией. Как только диагноз будет подтвержден, пациенту требуется провести перерасчет питания и как можно раньше ввести в рацион препараты лечебного питания, не содержащие патогенетически значимых для конкретного заболевания аминокислот. Препарат лечебного питания должен замещать около 50% суточной потребности пациента в белке.

Продукт специализированного лечебного питания желательно вводить в рацион ребенка постепенно, чтобы не вызвать диспептических нарушений, но иногда, при тяжелом состоянии больного (что довольно часто наблюдается при классическом лейцинозе), возможно назначение лечебного питания сразу в большом объеме.

Для детей раннего возраста целесообразно использовать специализированные продукты лечебного питания с более низким эквивалентом белка, что улучшает его переноси-

Таблица 1

Нарушения метаболического пути аминокислот с разветвленной цепью. Клиническая картина, результаты и терапевтические подходы [7]

Заболевание, название, код МКБ-10	Клинические проявления	Результат (исход)	Терапевтические подходы
Болезнь кленового сиропа МКБ-10: E71.0	**Классическая форма:** летаргия/раздражительность, прогрессирующая энцефалопатия, опистотонус, кома **Промежуточная форма:** метаболическая энцефалопатия на фоне стресса, анорексия, задержка роста и развития **Интермиттирующая форма:** нормальное раннее развитие, эпизодические кризисы, связанные со стрессом **Тиаминзависимая форма:** сходна с промежуточной, улучшение биохимического профиля с тиамином **Тип III: дефицит E3-протеина** — энцефалопатия по типу Ли, лактатацидоз, часто летальный (митохондриальное заболевание)	Интеллектуальные расстройства/инвалидность в зависимости от возраста диагностики и метаболического контроля СДВГ, беспокойство, депрессия Преходящая энцефалопатия Гиперактивность, очаговая дистония, хореоатетоз, атаксия Аминокислотный или другой нутритивный дефицит	**Ограничение лейцина** + высококалорийные смеси без АРЦ (лейцина, изолейцина и валина) + валин и изолейцин, глютамин/аланин (при необходимости) + тиамин (в соответствии с генотидом) Мультивитамины, минералы Трансплантация печени (классический вариант)
Метилмалоновая ацидурия МКБ-10: E71.1	Рецидивирующий кетоацидоз Анорексия, задержка развития Гепатомегалия Гиперглицинемия, гипераммонемия, кома Панцитопения Гипотония	Хроническая почечная недостаточность Почечный канальцевый ацидоз Рецидивирующий панкреатит Остеопороз Метаболический инсульт в зоне бледного шара, спастический тетрапарез, хореоатетоз, дистония Интеллектуальные расстройства Макулопатия и слепота Судороги, умственная отсталость	Ограничение белка Специализированные аминокислотные смеси без L-изолейцина, L-метионина, L-треонина и L-валина, L-карнитин Введение бикарбоната или цитрата Уменьшение пропиогенной микрофлоры кишечника (метронидазол или неомицин) Гидроксикобаламин (пациенты с сочетанными формами) Пересадка печени и/или почек (отдельные пациенты) Гидросикобаламин и бетаин (при сочетанных формах)
Пропионовая ацидурия (ацидемия) МКБ-10: E71.1	Рецидивирующий кетоацидоз Гиперглицинемия, гипераммонемия, кома Нейтропения, тромбоцитопения Гипотония	Кардиомиопатия «Эпилептические» припадки Рецидивирующий панкреатит Остеопороз Интеллектуальные расстройства	Ограничение белка Высококалорийные смеси Аминокислотные смеси без валина, изолейцина, метионина, треонина Введение бикарбоната или цитрата Уменьшение пропиогенной микрофлоры кишечника (метронидазол или неомицин) Пересадка печени

Таблица 2

Разброс концентраций аминокислот с разветвленной цепью в плазме крови условно здоровых и больных БКСМ детей [3]

Аминокислота, мкмоль/л	Условно здоровые дети	Больные с болезнью «кленового сиропа»
Изолейцин	26–91	200–12000
Лейцин	48–160	500–5000
Валин	86–190	500–1800
Аллоизолейцин	0–5	72–220

мость еще незрелой пищеварительной системой пациента. В дальнейшем могут использоваться смеси с большим содержанием эквивалента белка. Принципиально важно, чтобы в линейке продуктов специализированного лечебного питания для пациентов различных возрастов были смеси с разным эквивалентным содержанием белка. Это позволяет сделать диетотерапию более адаптированной к возрасту пациента и особенностям его метаболизма.

Специализированные продукты диетического лечебного питания без патогенетически значимых аминокислот для лечения наследственных болезней обмена веществ используются в мире более 50 лет.

Требования, предъявляемые к специализированным диетическим (лечебным) смесям, постоянно совершенствуются. Ежедневная норма лечебного продукта рассчитывается индивидуально в соответствии с потребностями в белке и варьируется в зависимости от возраста, массы тела и клинического состояния. Немаловажным требованием к лечебным продуктам является наличие в лечебных смесях необходимых организму важных макро- и микронутриентов, минералов и витаминов в соответствии с возрастными нормами, поэтому состав современных смесей должен быть максимально адаптирован к потребностям пациентов разных возрастов.

Источником белка в современных смесях диетического (лечебного) питания, предназначенных для пациентов с БКСМ, а также с метилмалоновой, пропионовой ацидемией, служат сбалансированные смеси заменимых и незаменимых аминокислот, необходимых для нормального роста и развития, за исключением патогенетически значимых аминокислот.

Ввиду низкой встречаемости органических ацидурий в популяции — 1:60 000–200 000 новорожденных, отсутствия повсеместного обязательного неонатального скрининга новорожденных в Российской Федерации, проведение широких клинических рандомизированных исследований не представляется возможным. Основной опыт исследований использования специализированных смесей проводится за рубежом.

Для детей, с рождения страдающих БКСМ, в возрасте от 0 до 12 месяцев в качестве основного источника питания, а также и в качестве дополнительного питания для детей до 3 лет РФ используются специализированные смеси MSUD Анамикс Инфант, MMA/PA Анамикс Инфант, а также смеси других производителей, в том числе российских.

Для детей старше 1 года и для более старших возрастных групп в Российской Федерации зарегистрированы современные продукты с улучшенным составом, адаптированным к потребностям питания пациентов в соответствии с физиологическими потребностями в белке, макро- и микронутриентах.

Это сухие смеси, предназначенные для диетического лечебного питания больных с органической ацидурией (ацидемией) — метилмалоновой или пропионовой: Milupa® OS 2 Prima — для детей старше 1 года, Milupa® OS 2 Secunda — для питания детей старше 8 лет и подростков, Milupa® OS 3 Advanta — для питания детей старше 15 лет и взрослых.

Источником белка в смесях служит сбалансированная смесь заменимых и незаменимых аминокислот, необходимых для нормального роста и развития, за исключением L-изолейцина, L-метионина, L-треонина и L-валина. Смеси не содержат жиров, что позволяет варьировать диету в более широких пределах и удовлетворять потребность в жире за счет других продуктов, а также позволяет использовать относительно высокую концентрацию аминокислот при уменьшенном суточном количестве смеси. Источником углеводов в данных продуктах служит мальтодекстрин. Лечебные смеси содержат все необходимые минеральные вещества исходя из возрастных норм (калий, кальций, фосфор, магний, железо, цинк, медь, марганец, йод, селен, хром, молибден) и витамины (A, D_3, E, K_1, B_1, B_2, B_6, B_{12}, PP, C, фолиевую кислоту, пантотеновую кислоту, биотин), а также холин, инозит, L-карнитин, уровень которых позволяет удовлетворить физиологические потребности.

Центр метаболических нарушений Клиники Гейдельбергского университета (Германия), является одним из ведущих медицинских центров по лечению метаболических болезней в мире и обеспечивает лечение большого числа пациентов на протяжении уже более 50 лет.

Согласно отзывам данного Центра применение специализированных лечебных (диетических) продуктов в составе комплексной терапии у 81 больного с метилмалоновой и пропионовой ацидуриями — Milupa® OS 2 Prima (32 пациента в возрасте 1–8 лет), Milupa® OS 2 Secunda (28 пациентов в возрасте 9–15 лет), Milupa® OS 3 Advanta (21 пациент, возраст от 16 лет и старше) показало свою клиническую эффективность и безопасность [10].

В Российской Федерации также доступна обновленная линейка специализированных продуктов для пациентов с БКСМ: которая представлена сухими смесями: Milupa® MSUD 2 Prima — для детей старше 1 года, Milupa® MSUD 2 Secunda — для детей старше 8 лет и подростков, Milupa® MSUD 3 Advanta — для детей старше 15 лет и взрослых. Опыт Центра метаболических нарушений клиники Гейдельбергского университета по применению специализированных лечебных (диетических) продуктов питания у пациентов с болезнью кленового сиропа: Milupa® MSUD 2 Prima (25 пациентов), Milupa® MSUD 2 Secunda (20 пациентов), Milupa® MSUD 3 Advanta (16 пациентов) показал, что регулярное использование этих лечебных пищевых продуктов как части комплексной терапии позволяет пациентам с лейцинозом поддерживать метаболические процессы в приемлемых рамках, снизить тяжесть когнитивных и психических нарушений, а также частоту возникновения метаболических кризов [10].

Для оценки эффективности и безопасности специальных продуктов лечебного (диетического) питания Milupa® MSUD 2 Prima, Milupa® MSUD 2 Secunda, Milupa® MSUD 3 Advanta как части комплексной терапии на базе Центра на регулярной основе оценивался мониторинг пищевого статуса и фактического питания пациентов, клинический анализ крови, показатели гемоглобина, общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, сывороточного железа, натрия, лактата, холестеринового коэффициента атерогенности, амино-

кислот, свободного карнитина, экскреции кетокислот с разветвленной сетью с мочой.

По опыту наблюдений Центра педиатрии и подростковой медицины Клиники Гейдельбергского университета и других институтов Германии, благодаря своему составу продукты отличаются хорошей переносимостью и безопасностью. Негативные отзывы отсутствуют [10].

Регулярное использование указанных лечебных пищевых продуктов как части комплексной терапии позволяет пациентам с лейцинозом поддерживать метаболические процессы в приемлемых рамках, снизить тяжесть когнитивных и психических нарушений, а также частоту возникновения метаболических кризов.

Обсуждение

Ранняя диагностика и своевременное назначение патогенетической терапии — это залог успеха в лечении больных с обменными заболеваниями. Диетотерапия с применением специализированных продуктов лечебного (диетического) питания больных с органическими ацидуриями и аминоацидуриями в настоящее время является основным методом лечения, который позволяет снизить выраженность неврологических нарушений и частоту метаболических кризов. Однако диетотерапия требует постоянного контроля, коррекции и наблюдения со стороны генетиков, педиатров, неврологов, диетологов и родителей пациентов.

В последних зарубежных публикациях встречаются данные 30-летнего наблюдения о лечении, продолжительности жизни, частоте госпитализации, методах метаболического контроля и трансплантации печени у пациентов с классической (т. е. тяжелой; n = 176), промежуточной (n = 6) и прерывистой (n = 2) формами БКСМ в общине меннонитов, проживающих в штате Пенсильвания. Данная группа характеризуется высокой частотой встречаемости тяжелой («классической») БКСМ 1:400 среди новорожденных [8]. В исследовании было показано, что 11 (37%) из 30 меннонитов, родившихся с классической формой БКСМ (1963–1988 гг.) до начала наблюдения, умерли от осложнений метаболической энцефалопатии в возрасте от 36 дней до 9,7 года. Среди 145 пациентов с классической формой БКСМ, проходивших наблюдение и комплексное лечение в клинике, в том числе с использованием специализированных аминокислотных формул, смертность была ниже ($\chi^2 = 37{,}9$, $p < 0{,}0001$). Среди родившихся после 1988 г. двое (1,4%) умерли от осложнений отека мозга (в возрасте 9,6 и 15,4 года), и один умер от острого вирусного миокардита (2,3 года). Безрецидивная выживаемость не отличалась между меннонитом (n = 89) и неменнонитом (n = 57) среди пациентов, родившихся после 1988 г. ($\chi^2 = 0{,}51$, $p = 0{,}477$). Следует также отметить, что у двадцати детей (49%) заболевание было обнаружено благодаря государственной программе неонатального скрининга [8]. Таким образом, стандартный протокол, включающий методы раннего выявления заболевания, своевременного начала контролируемой диетотерапии больных позволяет значительно снизить смертность и увеличить продолжительность жизни пациентов с БКСМ.

При отсутствии своевременной диагностики, нутритивной коррекции развитие эпизодов метаболического криза на фоне декомпенсации в силу различных причин является потенциально опасным для пациента и затратным для системы здравоохранения. Проведение трансплантации печени позволяет в ряде случаев восстановить гомеостаз АРЦ, однако это имеет непродолжительный эффект [8]. Таким образом, сохраняется необходимость в совершенствовании возможностей своевременной диагностики данных заболеваний, разработке более универсальных методов улучшенной безопасной, болезнь-модифицирующей терапии.

Заключение

При отсутствии своевременной диагностики и нутритивной коррекции развитие эпизодов метаболического криза на фоне декомпенсации в силу различных причин является потенциально опасным для пациента и затратным для системы здравоохранения.

Возможности ранней диагностики и своевременно начатой диетотерапии с применением специализированных продуктов лечебного (диетического) питания больных с органическими ацидуриями позволяют повысить выживаемость больных.

В настоящее время диетотерапия с применением современных, адаптированных по возрасту специализированных продуктов лечебного (диетического) питания является основным методом лечения НБАО, который позволяет контролировать метаболические процессы в приемлемых рамках, снизить тяжесть и выраженность неврологических, когнитивных и психических нарушений, а также частоту возникновения метаболических кризов.

Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Нутриция».

Литература

1. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 22.03.2006 N 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания» (вместе с «Положением об организации проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания».
2. *Menkes J. H., Hurst P. L., Craig J. M.* A new syndrome: progressive familial infantile cerebral dysfunction associated with an unusual urinary substance // Pediatrics. 1954, 14, 462–467.
3. Клинические рекомендации. Болезнь «кленового сиропа» у детей МКБ-10: Е71.0 Союз педиатров России. Год утверждения 2016. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325848/.
4. Клинические рекомендации Метилмалоновая ацидурия у детей МКБ-10: Е71.1. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года).
5. Клинические рекомендации Пропионовая ацидурия (ацидемия) у детей МКБ-10: Е71.1. Год утверждения (частота пересмотра): 2018 (пересмотр каждые 3 года).
6. *Frazier D. M., Allgeier C., Homer C.* et al. Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach // Mol Genet Metab. 2014; 112 (3): 210-217. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.05.006.
7. *Manoli I., Venditti C. P.* Disorders of branched chain amino acid metabolism // Translational science of rare diseases. 2016. Т. 1. №. 2. С. 91-110.
8. *Strauss K. A.* et al. Branched-chain α-ketoacid dehydrogenase deficiency (maple syrup urine disease): Treatment, biomarkers, and outcomes // Molecular Genetics and Metabolism. 2020.
9. *Strauss K., Puffenberger E., Morton D.* Maple syrup urine disease, in: R. Pagon, M.Adam, T. Bird, et al., (Eds.), Gene Reviews, University of Washington, Seattle, WA, Jan. 30, 2006, p. 1993–2013 (Updated2013 May 9).
10. Материалы компании ООО Нутриция. Отзывы о применении продуктов специализированного питания от 19.05.2020 г.

К вопросу о возможности применения лазерного облучения крови как метода профилактики и лечения осложнений при коронавирусной инфекции

Л. И. Гусев[1], *доктор медицинских наук*
В. В. Сафонов, *доктор медицинских наук*

ГБУЗ НПЦ СМПД им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, *Москва*

Резюме. Оценена возможность применения лазерного облучения крови (ЛОК) при коронавирусной инфекции, базируясь на исследовании, целью которого была профилактика осложнений химиотерапии у онкологических больных методом ЛОК. Исследование показало, что данная методика позволяет повышать иммунитет, увеличивает доставку кислорода, снимает спазм сосудов и не допускает образование тромбов в сосудах. Все эти свойства ЛОК дают основание к применению данной методики при коронавирусной инфекции.
Ключевые слова: лазерное облучение крови, оральный мукозит, коронавирусная инфекция.

To the question of the possibility of using laser irradiation of blood, as a method for the prevention and treatment of complications of coronavirus infection

L. I. Gusev, V. V. Safonov

Abstract. The possibility of application of blood laser irradiation (BLI) in coronavirus infection was estimated, basing on the study whose purpose was prevention of chemotherapy complications in oncological patients by BLI method. The study showed that this method allows to increase immunity, enhances oxygen supply, relieves vasospasm, and prevents thrombus formation in the vessels. All these BLI features give a basis for use of this method in coronavirus infection.
Keywords: blood laser irradiation, oral mucositis, coronavirus infection.

На сегодняшний день поиск методов и препаратов для лечения осложнений коронавирусной инфекции ведется во всем мире. В России под руководством академика А. Г. Чучалина начато исследование эффективности гелия и оксида азота (NO) при лечении такого грозного осложнения, как химический пульмонит. Гелий нормализует газовый состав крови и восстанавливает кислотно-щелочное равновесие, а также может предотвращать кислородное голодание, а NO снимает спазм сосудов. Но всеми этими свойствами обладает и лазерное облучение крови (ЛОК).

Методика воздействия на кровь лазерным излучением была разработана в Новосибирском научно-исследовательском институте патологии кровообращения под руководством академика Е. Н. Мешалкина в 1980 г. Данная процедура проводится внутривенно или путем установления излучателя над крупными сосудами: ее стали называть чрескожным лазерным облучением крови, или сокращенно ЧЛОК. Многочисленные исследования показали, что эффективность внутривенного и чрескожного лазерного воздействия на кровь практически одинакова [1], но ЧЛОК проще и доступнее.

Чтобы оценить возможность использования ЛОК при коронавирусной инфекции, мы рассмотрим методы и результаты применения ЛОК для профилактики осложнений химиотерапии. Это исследование было проведено в ГБУЗ НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ (Москва).

Материалы и методы исследования

Мукозит — объединяющий термин для эритематозных и эрозивно-язвенных поражений слизистой рта, глотки, пищевода и в целом желудочно-кишечного тракта в результате проведения противоопухолевого лечения [2]. Оральный мукозит (ОМ) значительно снижает качество жизни детей, а в тяжелых случаях требует введения наркотических анальгетиков и парентерального питания [3]. При этом специалисты из США утверждают, что затраты на пациентов, получавших противоопухолевую терапию, у которых развился ОМ, удваиваются по сравнению с теми пациентами, у которых данное осложнение отсутствовало [4].

До настоящего исследования 220 детям со злокачественными новообразованиями на высокодозной химиотерапии проводилась медикаментозная профилактика ОМ флуко-

[1] Контактная информация: lig46@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.81.65.003

назолом и Бисептолом, назначавшимися при снижении лейкоцитов ниже 2000. При появлении у этих детей субфебрильной температуры, снижении лейкоцитов ниже 1000 использовались такие препараты, как цефепин и Меронем. К концу химиотерапии у 53 детей развился ОМ, что составило 24%.

Вторая группа на данном этапе исследования была представлена 140 детьми. В данной группе профилактика ОМ проводилась методами локальной лазерной терапии. Лазерным излучением воздействовали на зоны ротовой полости, где чаще всего развивается ОМ. В данной группе детей ОМ развился у 19 пациентов, что составило 13,6%.

В настоящее исследование вошли 110 детей со злокачественными новообразованиями, которым проводилась высокодозная химиотерапия (табл. 1).

Таблица 1

Пациенты, которым профилактика ОМ проводилась методом ЛОК

Злокачественные новообразования (n = 110)	Распределение по полу	
	М (n = 68)	Ж (n = 42)
Опухоли центральной нервной системы	36	18
Остеогенная саркома	14	10
Саркома Юинга	7	4
Рабдомиосаркомы	4	3
Нейробластома	1	1
Нефробластома	1	2
Прочие	5	4

В группу «Прочие» вошло по одному пациенту с ретинобластомой, фибросаркомой, хондросаркомой, ангиогенной саркомой, десмопластической опухолью, герминомой, мезенхимальной опухолью, саркомой почки, саркомой яичника.

29 больным до применения ЛОК уже проводилась высокодозная химиотерапия, которая осложнялась развитием ОМ. Всем детям проводили ЧЛОК за 1–2–3 дня до начала химиотерапии.

Исходя из того, что повышение фагоцитарной активности лейкоцитов при ЛОК может препятствовать бурному развитию патогенной микрофлоры даже при развитии лейкопении [3], а также происходит стимуляция эндотелиоцитов, вырабатывающих фактор роста кератиноцитов, мы решили проводить ЛОК у пациентов перед сеансами химиотерапии.

Механизм лечебного действия лазерной гемотерапии (ЛГТ) является общим при различной патологии. Результаты, подтвержденные сотнями исследований, доказывают истинность предположения о том, что ЛОК относится к иммуномодулирующим методикам. К тому же при ЛОК тучные клетки выделяют эндогенный инсулин, а эндотелиальные клетки и макрофаги выделяют NO. Эритроциты переносят на 30% больше кислорода. Резко возрастает фагоцитарная активность лейкоцитов и тромбоцитов.

Исследователями [5–10] определены вторичные эффекты лазерной гемотерапии, приводящие к нижеприведенным выраженным терапевтическим эффектам:

- уменьшение или исчезновение ишемии в тканях органов – увеличивается сердечный выброс, уменьшается общее периферическое сопротивление, расширяются коронарные сосуды, повышается толерантность к физическим нагрузкам;
- нормализация энергетического метаболизма клеток, подвергшихся гипоксии или ишемии, накопление в клетках циклических аденозинмонофосфатов, сохранение клеточного гомеостаза;
- противовоспалительное действие за счет торможения высвобождения гистамина и других медиаторов воспаления из тучных клеток, угнетения синтеза простагландинов, нормализация проницаемости капилляров, уменьшение отечного и болевого синдромов;
- положительное влияние на процессы перекисного окисления липидов в сыворотке крови;
- нормализация липидного обмена.

Рассмотрим более детально, как и каким образом влияет ЛГТ на организм больных.

Экспериментальные и клинические исследования доказали, что низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) нормализует микроциркуляцию: активизирует работу миоцитов и эндотелиоцитов, стимулирует функциональную активность сосудов за счет их дилатации и раскрытия резервных капилляров. Улучшение микроциркуляции ведет к ускорению выведения шлаков из организма (детоксикация), усиливается доставка кислорода к тканям и органам (антиишемическое действие). При этом увеличивается сердечный выброс, расширяются коронарные сосуды, повышается толерантность к нагрузкам. Выделение гепарина тучными клетками ведет к разжижению крови, что улучшает кровоснабжение тканей и органов, особенно в микрососудистом русле.

Эндотелиальные клетки, участвующие в многочисленных сосудистых биологических реакциях (вазоконстрикция, вазодилатация, ангиогенез), отвечали на лазерное излучение процессами повышенной пролиферативной активности и миграции, включая повышенную экспрессию фактора роста кератиноцитов и цитокинов [11–13].

Цель настоящего исследования заключается в определении эффективности профилактики ОМ при стимуляции фагоцитарной активности лейкоцитов и активизации выработки эндогенного фактора роста кератиноцитов методом ЛОК. Учитывая эти свойства ЛОК, мы решили применить данную методику для профилактики ОМ.

Облучение проводили отечественными импульсными лазерными аппаратами 1-го класса РИКТА 04/4. Мощность аппаратов составляет 20 Вт, но для проведения ЛОК необходима мощность в 4–5 Вт, поэтому мы снижали ее до 25%. Воздействие лазерным излучением на кровь осуществляли путем наложения двух излучателей на кожу над крупными сосудами: зоны сонных, кубитальных, подключичных или подколенных артерий и вен (рис. 1, 2).

Аппликация стационарная, время чрескожного воздействия на крупные сосуды — от 5 до 20 минут двумя излучателями. Доза лазерного излучения за 1 минуту составляла 0,006 Дж/см^2. Суммарная доза за сеанс — от 0,06 до 0,24 Дж при площади светового пятна 4 см^2, суммарная доза за сеанс – от 0,015 до 0,6 Дж/см^2. Необходимо учитывать, что при воздействии лазерным излучением на ткань создаются оптические эффекты, характерные для прохождения света через неоднородную среду: отражение, преломление, рассеяние и поглощение. Коэффициент отражения кожей электромагнитных волн оптического диапазона составляет 20–43% и зависит от температуры тела, пигментации, угла падения луча и др. Коэффициент поглощения НИЛИ для

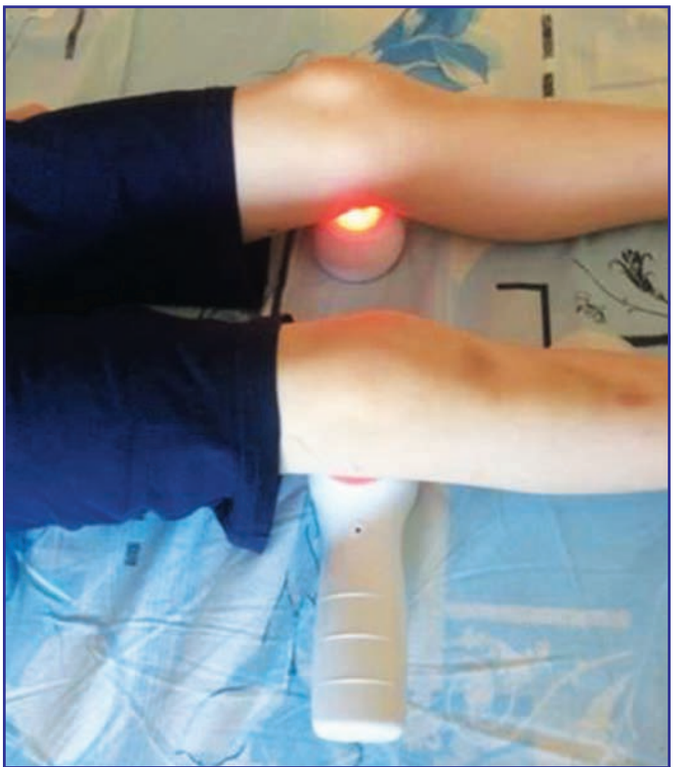


Рис. 1. **Проведение сеанса ЛОК с установкой излучателей на подколенные ямки ребенку 7 лет**

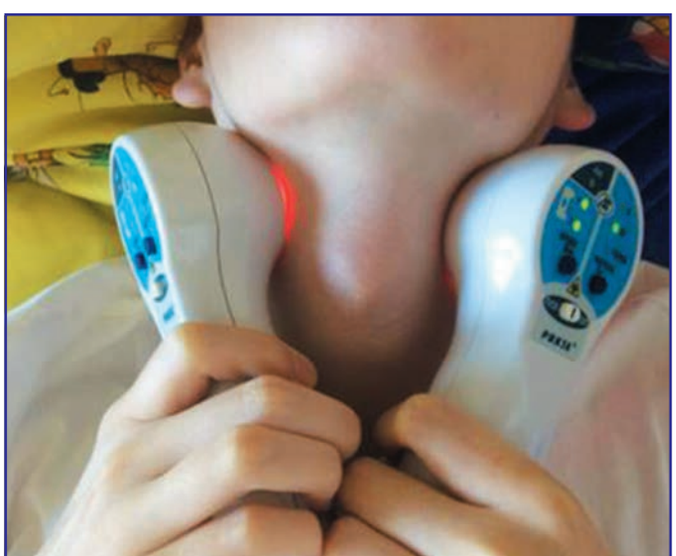


Рис. 2. **Проведение сеанса ЛОК с установкой излучателей на зоны каротидных синусов**

кожи, мягких тканей и костей — 25–64%. Таким образом, суммарная доза будет несколько ниже вышеуказанной.

Только при низких дозах ЛОК можно предотвращать апоптоз клеток, усиливать пролиферацию фибробластов [14], кератиноцитов [13], эндотелиальных клеток [15] и лимфоцитов [16, 17]. Исследователи часто наблюдают двухфазную реакцию дозы, когда низкие дозы лазерного излучения (ЛИ) оказывают гораздо более эффективное влияние на стимулирование и восстановление тканей, чем более высокие.

Общее время сеанса ЛОК зависит от возраста ребенка, а точнее от объема крови его организма. Количество сеансов может составлять от одного до трех в зависимости от показателей фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) до ЛОК.

Исследование фагоцитарной активности лейкоцитов является важнейшим показателем неспецифической резистентности организма. В нашем исследовании для определения состояния фагоцитарной активности лейкоцитов мы применяли методику с тест-объектом микрочастиц латекса (частицы диаметром 1,7 мкм) [2].

Методика определения фагоцитарной активности лейкоцитов выглядит следующим образом. Гепаринизированная (50 ЕД/мл) кровь в количестве 0,5 мл инкубируется в конических пробирках при температуре 37 ºС с 0,05 мл промытой суспензии латекса. Через 5 мин и через 1 час готовятся мазки, которые окрашивают по Романовскому–Гимзе. Затем подсчитывают ФИ — процент фагоцитирующих клеток из 100 фагоцитов и ФЧ — среднее количество частиц, захваченных одной клеткой. К недостаткам метода можно отнести невозможность определения завершенности фагоцитоза, так как частицы латекса не перевариваются.

Клинический пример 1

Девочка М., 7 лет. Диагноз: «Остеосаркома правой бедренной кости. T2N0M0. Стадия IIB». Полихимиотерапия по протоколу ОС-2006.

Лечение девочка перенесла удовлетворительно. ОМ у нее не развился. Даже спустя 5 дней после окончания полихимиотерапии (ПХТ) у ребенка сохранялась высокая фагоцитарная активность. По сравнению с таковой до ЛГТ она увеличилась более чем в 3 раза. Высокая фагоцитарная активность отмечалась и спустя 4 недели после ЛГТ (табл. 2).

Таблица 2

Исследование динамики фагоцитарной активности лейкоцитов у ребенка М.

Пациент	Кол-во сеансов ЛГТ	Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации			
			5’		60’	
			ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
М., 7 лет	3	До лазерной терапии	12%	3,2	53%	7
	По 20’	После трех сеансов ЛГТ	20%	5,4	72%	8,3
		На 8-й день после ЛГТ	74%	8,1	71%	10,1
		На 14-й день	48%	8	64%	12,4
		На 18-й день	60%	7,2	86%	19
		На 27-й день	72%	5,8	82%	15,5

Клинический пример 2

Ребенок С., 7 лет. Клинический диагноз: «С 71.8 Глиома низкой степени злокачественности хиазмально-селлярной области, интракраниальных отделов зрительных нервов, подкорковых структур, височной области и островковой области слева. Состояние после частичной резекции опухоли. Продолженный рост опухоли». Поступил в отделение детской онкологии НПЦ для проведения программной ПХТ по протоколу SIOP LGG2010.

Перед химиотерапией рано утром была взята кровь на определение фагоцитарной активности. Учитывая, что ее

показатели были низкими, в этот же день была проведена стимуляция фагоцитарной активности и начата ПХТ. На 5 минутах инкубации фагоцитоза отмечено не было. Через час инкубации отмечена крайне низкая фагоцитарная активность. В данном случае мы ограничились одним сеансом ЛОК, но провели его за 15 минут сразу двумя излучателями. Суммарное время воздействия на кровь — 30 минут. Сразу после сеанса ЛОК кровь взяли на исследование. Как видно из данного примера, стимуляция фагоцитоза резко увеличивается сразу после ЛОК (табл. 3).

Таблица 3

Исследование динамики фагоцитарной активности лейкоцитов у ребенка С.

Пациент	Количество сеансов ЛГТ	Время исследования фагоцитарной активности	Время инкубации			
			5’		60’	
			ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
С., 7 лет	1	До ЛОК	Фагоцитоза нет		20%	3,4
	30 мин	Через 3 часа после ЛОК	8%	12,2	44%	14,5
		Через 3 дня после ЛОК	64%	12,2	100%	13,7

Каких-либо осложнений, включая ОМ, у ребенка после химиотерапии не отмечено. Мы решили подсчитать, во сколько раз увеличилась фагоцитарная активность. Для этого мы умножили ФИ на ФЧ анализа крови до лазерной стимуляции и получили показатель, равный 68. Аналогичный расчет провели со 2-м и 3-м анализами. Результаты — 638 и 1370 соответственно. Если разделить показатели 2-го и 3-го исследования на исходный показатель, т. е. на 68, то получается, что сразу после ЛОК фагоцитарная активность увеличилась более чем в 9 раз, а через 3 дня — немногим более чем в 20 раз.

Эффективность фагоцитарной активности после ЛОК проверялась и методом бактериологических посевов микрофлоры из ротовой полости, которые брали до проведения ЛОК пациентам 3-й группы. Повторно посевы брали на 2-й день после ЛОК. Всего выполнено 34 микробиологических исследования с использованием сред Bact/ALERT® FA (Франция) для аэробной и анаэробной флор.

Анализ воздействия ЛОК на патогенную микрофлору ротовой полости показал высокую эффективность. Патогенная микрофлора, обнаруживавшаяся до высокодозной химиотерапии (*Streptococcus salivarius, Streptococcus mitis, Streptococcus viridians, Neisseria* spp., *Moraxella catarrhalis, Enterobacter cloacae, Klebsiella oxytoca, Acinetobacter baumannii, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia, Morganella morganii*), в 100% случаев не высевалась после ЛОК.

Для оценки эффективности лазерного облучения крови мы использовали и лазерную допплеровскую флуометрию (ЛДФ), которая успешно применяется для диагностики микроциркулярных изменений капиллярного кровотока при онкологических заболеваниях кожи, при оценке микрогемодинамики и эффективности проводимой терапии. В нашем случае это ЛОК.

Основным показанием к применению ЛДФ является необходимость визуализации системного состояния микроциркуляции у больных с поражением слизистой оболочки рта. Применение ЛДФ позволяет оценивать состояние и расстройства микроциркуляции крови и тем самым осуществлять объективный контроль эффективности проводимой ЛГТ.

В нашем исследовании применялся прибор «ЛАКК-М» (Россия). Метод ЛДФ основывается на оптическом неинвазивном зондировании тканей лазерным излучением и анализе излучения, рассеянного и отраженного от движущихся в тканях эритроцитов.

Величину прироста диаметров сосудов связывают с функционированием эндотелиальных клеток. Возрастание синтеза NO приводит к увеличению диаметра сосудов. При нарушении функции эндотелиальных клеток способность продуцировать NO и другие соединения снижена. В нашем исследовании нарушение функции эндотелия возникает при проведении высокодозной химиотерапии. При ЛОК возрастает синтез NO, что свидетельствует о стимуляции эндотелиальных клеток и макрофагов.

Во время исследования регистрировалось повышение показателя микроциркуляции, слабое в начале процедуры и более выраженное в конце, что свидетельствует о заметном повышении перфузии во время процедуры и сохранении этой тенденции после окончания лазерного облучения.

Данные изменения, полученные в ходе исследования, типичны для выраженного усиления перфузии по гиперемическому типу и характеризуются усилением притока крови в микроциркуляторное русло, активизацией анастомозов, значительным повышением числа функционирующих капилляров, расширением микрососудов, улучшением регуляции сосудистого тонуса.

Результаты и обсуждение

Подводя итоги настоящего исследования, следует отметить, что, несмотря на простоту и высокую эффективность ЛОК, необходимо знать основные противопоказания к ее проведению. Это общие противопоказания для лазерной терапии, а с учетом принципов действия данной методики особо следует обратить внимание на острые кровотечения, эпилепсию, тиреотоксикоз, тромбоз глубоких вен, заболевания крови (гемофилия, болезнь Верльгофа и др.) и выраженную тромбоцитопению, которая нередко встречается у пациентов, получающих химиотерапию. Учитывая тот факт, что при ЛОК тучные клетки выделяют эндогенный гепарин, у таких больных возможны кровотечения (чаще всего носовые).

Применение ЛОК до начала химиотерапии во всех случаях приводит к положительному результату. Лишь у одного ребенка развился ОМ, что составило 0,9%. Если считать, что из проведенных 260 курсов ЛОК ОМ развился только в 1 случае, то это составит всего 0,3%. Полученные результаты дали основание к подаче заявки на патент «Способ профилактики и лечения орального мукозита у детей», который был получен 24.06.2019 г. (RU 2692448).

Нами впервые отмечена высокая фагоцитарная активность тромбоцитов. О том, что тромбоцит может действовать как истинный фагоцит, сообщили американские ученые в 1976 г. [19]. Они же предположили, что фагоцитарный процесс аналогичен тому, что свойственно для полиморфноядерных лейкоцитов. Мы в свою очередь впервые обнаружили, что ЛОК резко стимулирует фагоцитарную активность тромбоцитов (рис. 3).

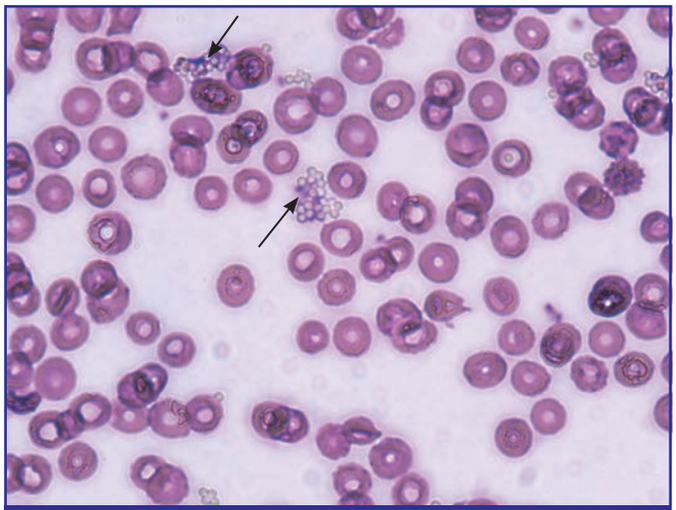


Рис. 3. **Фагоцитоз тромбоцитами после ЛОК**

Проведенное исследование показало, что ЛОК в детской онкологии на сегодняшний день является единственной безопасной и эффективной мерой профилактики и лечения ОМ. Эффективность и безопасность ЛОК детерминируется применением биостимулирующих микродоз лазерного излучения (0,006 Дж за 1 мин) — в сотни раз меньше доз, используемых на Западе. В значительной мере эффективность ЛГТ при профилактике и лечении ОМ определяется применением отечественных импульсных магнито-инфракрасно-лазерных аппаратов со световым пятном 4 см² — в отличие от аппаратов с постоянным излучением и размерами светового пятна менее 1 см², применяемых за рубежом. Внедрение методики ЛОК в онкологическую практику будет способствовать повышению качества лечения детей с онкологическими заболеваниями, увеличению их выживаемости и существенно снизит расходы.

Основной целью данной публикации был вопрос о возможности применения лазерного облучения крови как метода профилактики и лечения осложнений при коронавирусной инфекции. Проведенное исследование доказало, что лазерное облучение крови достоверно расширяет сосуды, стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов, а также функциональную активность сосудов за счет их дилатации и раскрытия резервных капилляров. Усиливается доставка кислорода к тканям и органам. Выделение гепарина тучными клетками ведет к разжижению крови, что улучшает кровоснабжение тканей и органов, особенно в микрососудистом русле.

Вывод

Учитывая безопасность ЛОК и все вышеперечисленные его возможности и эффекты при проведении данного метода, специалистам следует обратить внимание на возможность его применения при лечении коронавирусной инфекции. ■

Литература

1. *Кошелев В. Н., Семина Е. А., Камалян А. Б.* Сравнительная оценка эффективности применения чрескожного и внутрисосудистого лазерного облучения крови / Матер. Междунар. конф. «Клиническое и экспериментальное применение новых лазерных технологий». Москва — Казань, 1995. С. 395–397.
2. *Dodds M. J.* The pathogenesis and characterization of oral mucositis associated with cancer therapy // Oncol. Nurs. Forum. 2004. V. 31 (4 suppl). P. 5–11.
3. *Bensadoun R. J., Nair R. G.* Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis // Curr Opin Oncol. 2012; 24: 363–370. DOI: 10.1097/CCO.0b013e328352eaa3.
4. *Shenep J. L., Kalwinsky D. K., Hutson P. R., George S. L., Dodge R. K., Blankenship K. R., Thornton D.* Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis // J Pediatr. 1988, Oct; 113 (4): 758–763.
5. *Блохина Н. П., Ицкович А. И.* Изменения функционального состояния полиморфноядерных фагоцитов у новорожденных детей с острыми респираторными заболеваниями под влиянием лазерной терапии / Материалы III Международной конференции: Актуальные вопросы лазерной медицины и операционной эндоскопии / Под ред. О. К. Скобелкина, А. А. Мартино. М., Видное. 1994 (б). С. 409–410.
6. *Воронина О. Ю., Каплан М. А., Степанов В. А.* Нерезонансный механизм биостимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Физическая медицина. 1992. Т. 2. № 1–2. С. 40–50.
7. *Гамалея Н. Ф., Стадник В. Я., Рудых З. М.* и др. Экспериментальное обоснование и первый опыт применения внутривенного лазерного облучения крови в онкологии // Эксперим. онкология, 1988. Т. 10. № 2. С. 60–63.
8. *Дурнов Л. А., Балакирев С. А., Гусев Л. И.* и др. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в детской онкологии (экспериментальные и клинические исследования) / VI международная научно-практическая конференция по квантовой медицине. М., 6–10 декабря 1999 г. С. 160–165.
9. *Дурнов Л. А., Гусев Л. И., Балакирев С. А.* и др. Низкоинтенсивные лазеры в детской онкологии // Вестник Российской Академии мед. наук. 2000; 6: 24-27.
10. *Захарченко С. В.* Иммуномодулирующий и противорецидивный эффекты магнито-инфракрасной лазерной терапии в комплексном лечении легкой бронхиальной астмы у детей. Автореф. дис. ... к.м.н. М., 2005. 23 с.
11. *Paris F., Fuks Z., Kang A.* et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice // Science. 2001; 293: 293–297.
12. *Weber J. B., Pinheiro A. L., de Oliveira M. G., Oliveira F. A., Ramalho L. M.* Laser therapy improves healing of bone defects submitted to autologous bone graft // Photomed Laser Surg. 2006; 24: 38–44. [PubMed].
13. *Grossman N., Schneid N., Reuveni H., Halevy S., Lubart R.* 780 nm low power diode laser irradiation stimulates proliferation of keratinocyte cultures: involvement of reactive oxygen species // Lasers Surg Med. 1998; 22: 212–218.
14. *Yu W., Naim J. O., Lanzafame R. J.* The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts // Photochem Photobiol. 1994; 59: 167–170.
15. *Moore P., Ridgway T. D., Higbee R. G., Howard E. W., Lucroy M. D.* Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro // Lasers Surg Med. 2005; 36: 8–12.
16. *Agaiby A. D., Ghali L. R., Wilson R., Dyson M.* Laser modulation of angiogenic factor production by T-lymphocytes // Lasers Surg Med. 2000; 26: 357–363.
17. *Storz P.* Mitochondrial ROS — radical detoxification, mediated by protein kinase D // Trends Cell Biol. 2007; 17: 13–18.
18. *Lewis J. C., Maldonado J. E., Mann K. G.* Phagocytosis in human platelets: localization of acid phosphatase-positive phagosomes following latex uptake // Blood. 1976. Vol. 47, p. 833–840.

Факторы риска осложненного течения коклюша и методы их коррекции на амбулаторном этапе с учетом современных тенденций специфической иммунизации

Е. И. Краснова[1], *доктор медицинских наук, профессор*
Г. С. Карпович
А. В. Васюнин, *доктор медицинских наук, профессор*
Т. Н. Елкина, *доктор медицинских наук, профессор*
Ю. А. Татаренко, *кандидат медицинских наук*
И. В. Куимова, *доктор медицинских наук, профессор*

ФГБОУ ВО НГМУ, *Новосибирск*

Резюме. Проведено двухэтапное исследование, направленное на выявление факторов риска осложненного пневмонией течения коклюша и методов коррекции данных факторов в условиях поликлинического звена. Необходима модернизация существующего Национального календаря прививок с включением вакцинации беременных и ревакцинации детей в школьном возрасте, а также проведение активной санитарно-просветительской работы среди медицинских работников и населения для снижения общего количества заболеваний коклюшем и количества его осложненных пневмонией форм.
Ключевые слова: коклюш, коклюшная инфекция, дети, вакцинация, пневмония, профилактика.

Risk factors of complicated course of pertussis infection and methods of their correction at the ambulatory stage according to modern trends of specific immunization

E. I. Krasnova, G. S. Karpovich, A. V. Vasyunin, T. N. Elkina, Yu. A. Tatarenko, A. V. Kuimova
Abstract. A two-stage study aimed at revealing risk factors for pneumonia-complicated whooping cough and methods of correction of these factors at the ambulatory stage was conducted. It is necessary to modernize the existing national vaccination calendar with the inclusion of vaccination of pregnant women and revaccination of children at school age, as well as to actively educate health workers and the population to reduce the total number of pertussis diseases and the number of cases complicated by pneumonia.
Keywords: pertussis, whooping cough, children, vaccination, neurology, pneumonia, prevention.

Коклюш — одна из наиболее распространенных управляемых инфекций, регистрируемая в настоящее время в мире. В довакцинальный период коклюш был широко представлен в структуре причин детской смертности, однако внедрение плановой иммунизации привело к значительному сокращению заболеваемости и летальности. Тем не менее, несмотря на официально зарегистрированный широкий охват населения России плановой иммунопрофилактикой (достигающий 97%), до сих пор продолжают регистрироваться циклические подъемы и спады заболеваемости коклюшем с периодичностью в 3–4 года. Данную динамику можно проследить как на показателях общероссийской заболеваемости, так и на уровне субъектов Российской Федерации, в частности Новосибирской области (рис. 1) [1].

Для заболеваемости коклюшной инфекцией, вопреки расхожему мнению, не существует возрастных рамок — коклюш регистрируется во всех возрастных группах. Основным способом его диагностики в России, согласно нормативным документам, продолжает оставаться бактериологический метод, точность которого напрямую зависит от времени забора материала относительно периода заболевания (чем позже от момента начала кашля производится бактериологический посев, тем ниже процент обнаружения возбудителя) [2], а метод ПЦР, обладающий высокой чувствительностью, все еще используется для диагностики коклюша достаточно редко. Кроме того, зачастую наблюдается отсутствие адекватных диагностических мероприятий среди контактных по коклюшу лиц [3]. Сочетание вышеупомянутых факторов приводит к неполной регистрации случаев заболевания, особенно у детей старшего возраста и взрослых, у которых коклюшная инфекция часто протекает атипично [4]. Ситуация дополнительно осложняется еще и тем, что у педиатров нередко снижена настороженность относительно данной инфекции у пациентов старшей возрастной категории.

[1] Контактная информация:
krasnova-inf@rambler.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.90.33.004

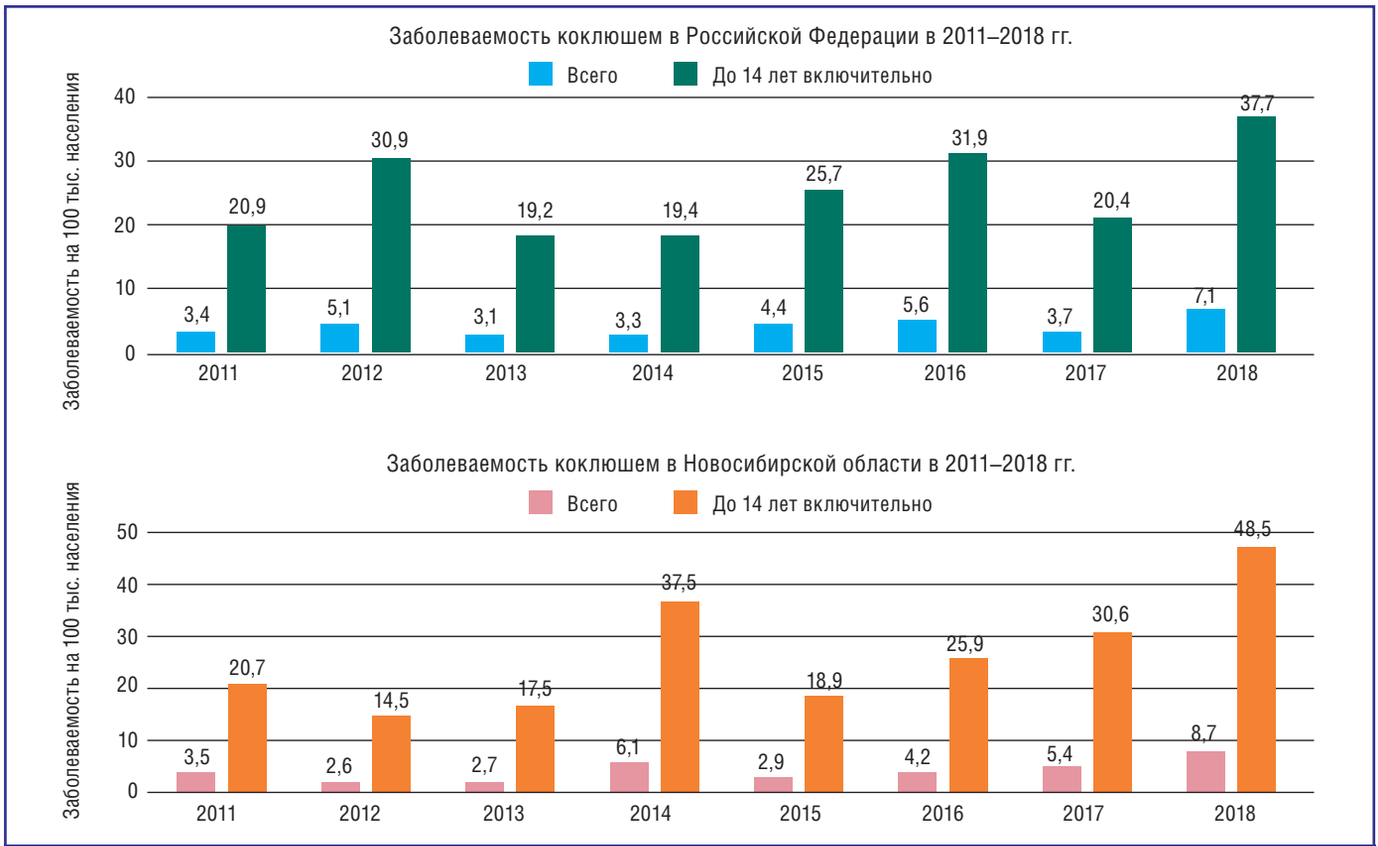


Рис. 1. **Показатели заболеваемости коклюшем в Российской Федерации и Новосибирской области в 2011–2018 гг.**

До 30% случаев коклюша имеют осложненное течение, наиболее частое проявление которого — пневмонии [5]. Регистрация подобного осложнения при коклюше в целом закономерна, так как в его основе лежит уникальная патогенетическая способность *Borditella pertiusis* индуцировать у инфицированного индивидуума несовершенный иммунный ответ. Подобное состояние выражается нарушением баланса между про- и противовоспалительными цитокинами и может рассматриваться как предрасполагающий фактор к развитию вторичных бактериальных осложнений [6]. Пневмония традиционно занимает первое место в мировой структуре причин смерти детей до пятилетнего возраста [7]. В РФ в 2017 г. заболеваемость пневмонией составила 413,2 на 100 тыс. населения, у детей до 14 лет включительно — 816,1 на 100 тыс. населения [8]. Смертность же от пневмонии на 2017 г., по данным Росстата, составила 17,1 на 100 тыс. населения.

Таким образом, выявление факторов риска развития такого осложнения коклюша, как пневмония, является актуальным вопросом, решение которого позволит формировать группы, требующие повышенного наблюдения при заболевании данной инфекцией. Кроме того, учитывая предпочтительность профилактического подхода в медицине на данном этапе ее развития, важным является разработка методик коррекции обнаруженных факторов риска на амбулаторном этапе, что в конечном итоге будет способствовать снижению количества потенциально угрожающих жизни состояний, а также оздоровлению популяции в целом.

Целью данного исследования было выявить факторы риска развития пневмонии при коклюше, а также способы их коррекции на амбулаторном этапе с учетом современных особенностей плановой вакцинопрофилактики.

Материалы и методы исследования

Исследование включало два этапа:

1. Ретроспективное исследование 423 историй болезни детей, госпитализированных по поводу коклюшной инфекции в ГБУЗ НСО ДГКБ № 3 в 2011–2017 гг. Основанием включения в исследование были: верифицированный диагноз «коклюш» согласно современным клинико-лабораторным критериям (положительный посев со слизистой ротоглотки на *Bordetella pertussis* и/или ПЦР слюны на ДНК *Bordetella pertussis*); верифицированный диагноз «пневмония» согласно современным критериям ВОЗ (признаки очаговой симптоматики по результатам рентгенографического исследования), хронологически доказанное по данным медицинской документации развитие пневмонии на фоне коклюшной инфекции. Исключались: пациенты с сопутствовавшей коклюшу острой респираторной вирусной инфекцией и хронической патологией респираторной системы в анамнезе. Анализу подвергались основные эпидемиологические данные, включая возрастной и половой состав госпитализированных, а также наличие либо отсутствие вакцинации. Для выявления вероятных факторов риска осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции сформированы две группы детей для наблюдения: основная (n = 63), включающая детей с осложненным течением; группа сравнения (n = 360), включающая пациентов с неосложненным течением. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, срокам госпитализации и тяжести основного инфекционного процесса.

2. Ретроспективный анализ 784 амбулаторных карт детей, наблюдающихся в поликлиниках г. Новосибирска, отобранных случайным образом. Исследовались: общий процент вакцинации, спектр вакцин, применяемых для первичной иммунизации, структура причин отсутствия вакцинации, а также медицинская обоснованность отводов от проведения вакцинопрофилактики в двух исследовательских группах (группа I — условно здоровые дети (n = 727); группа II — дети с неврологической патологией (n = 57)). Для отражения современных тенденций иммунопрофилактики в первую группу включались дети без выявленной патологии, родившиеся в 2016–2018 гг. Во вторую группу включались дети 2000–2018 гг. рождения с верифицированными согласно современным критериям диагнозами: перинатальное повреждение центральной нервной системы и его последствия; детский церебральный паралич; эпилепсия; органическое поражение центральной нервной системы (ЦНС); врожденный порок ее развития и др.

Статистический анализ проведен при помощи лицензионной версии программы Statistica 12.0. Описательная статистика: данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего (M ± m) для количественных переменных, для качественных — выполнено определение долей. Сравнение осуществлялось по качественным признакам при помощи критерия χ^2. Оценка факторов риска осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции осуществлялась при помощи методов логистической регрессии, подсчитывалось отношение шансов с расчетом 95% доверительного интервала. Критический уровень значимости p = 0,05.

Таблица 1

Распределение детей, госпитализированных по поводу неосложненного и осложненного коклюша в 2011–2017 гг.

Пациенты	Годы наблюдений							
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Всего
Больные коклюшем, всего (n)	67	47	27	84	55	64	79	423
Больные неосложненным коклюшем (n)	45	38	24	76	49	61	67	360
Больные коклюшем, осложненным пневмонией (n)	22	9	3	8	6	3	12	63
Больные коклюшем, осложненным пневмонией (%)	32,8	19,1	11,1	9,5	10,9	4,7	15,2	14,9

Таблица 2

Возрастная структура детей с осложненным пневмонией течением коклюша в 2011–2017 гг.

Возраст	1–3 мес	4–6 мес	7–9 мес	10–12 мес	1–3 года	4–7 лет	8–12 лет	13–16 лет
N (%)	24 (38,1)	6 (9,5)	5 (7,9)	1 (1,6)	17 (26,9)	6 (9,5)	3 (4,9)	1 (1,6)

Результаты и их обсуждение

Госпитализация детей по поводу коклюшной инфекции с осложненным и неосложненным течением в ДГКБ № 3 в 2011–2017 гг. представлена в табл. 1.

Возрастная структура детей с зарегистрированной пневмонией как осложнением коклюша представлена в табл. 2.

Таким образом, в Новосибирской области зафиксирован рост числа случаев развития пневмонии при коклюшной инфекции. Наибольшее их количество зафиксировано у детей первого года жизни, а именно в возрасте до трех месяцев жизни. Следует отметить, что, по мировой статистике, до 96% летальных случаев пневмоний приходится на детей грудного возраста [9], что актуализирует необходимость разработки эффективных методов профилактики развития данного осложнения при коклюше у детей грудного возраста.

Возрастной состав детей, госпитализированных по поводу коклюшной инфекции в 2011–2017 гг., приведен на рис. 2.

Коклюш наиболее часто регистрировался у детей грудного возраста, при этом в 103 (41%) случаях — у детей 1–3 месяцев жизни, 88 (35%) случаях — у детей 4–6 месяцев жизни, 35 (14%) случаях — у детей 7–9 месяцев жизни и 26 случаях (10%) — у детей 10–12 месяцев жизни. Следовательно, в Новосибирской области в 2011–2017 гг. дети первых трех месяцев жизни не только составляли основу госпитализации по поводу коклюшной инфекции, но и наиболее часто у детей данной группы регистрировалось осложнение — пневмония. Вышесказанное позволяет отнести данный возраст к критическому периоду как по заболеваемости коклюшем, так и по развитию осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции. Данная ситуация во многом складывается в связи с особенностями Национального календаря прививок РФ. Первая вакцинация против данной инфекции предусмотрена в 3 месяца [10], следовательно, дети, не достигшие данного возраста, не имеют иммунной защиты против *Borditella pertusiss*, а значит, закономерно чаще будут заболевать и развивать тяжелые случаи данной инфекции. Возможный метод решения сложившихся проблем — вакцинация беременных на сроке 27–36 недель гестации ацеллюлярной коклюшной вакциной с уменьшенным содержанием дифтерийного компонента. Проведение подобной специфической профилактики способствует формированию трансплацентарной передачи антител от матери к ребенку. Данные схемы вакцинопрофилактики реализованы в некоторых странах мира (Великобритания, Израиль, США) [11–13] и демонстрируют высокую эффективность снижения заболеваемости и тяжести коклюшной инфекции у детей до двухмесячного возраста [14].

В Новосибирской области начиная с 2013–2014 гг. также отмечен динамический рост числа случаев госпитализации детей 4–7 и 8–14 лет. Возможно, увеличение числа случаев регистрации коклюша у детей старшего возраста связано с активным внедрением в клиническую практику ДГКБ № 3 метода ПЦР-диагностики коклюшной инфекции, отличающегося значительно более высокой чувствительностью по сравнению с бактериологическим методом. Помимо этого рост заболеваемости у детей старшего возраста является общероссийской тенденцией. Этот факт может объясняться сроками иммунной защиты. Циркуляция антител после перенесенной инфекции составляет в среднем 4–20 лет, после вакцинации цельноклеточной коклюшной вакциной — 4–14 лет, после вакцинации бесклеточной коклюшной вакциной — 3–10 лет [15].

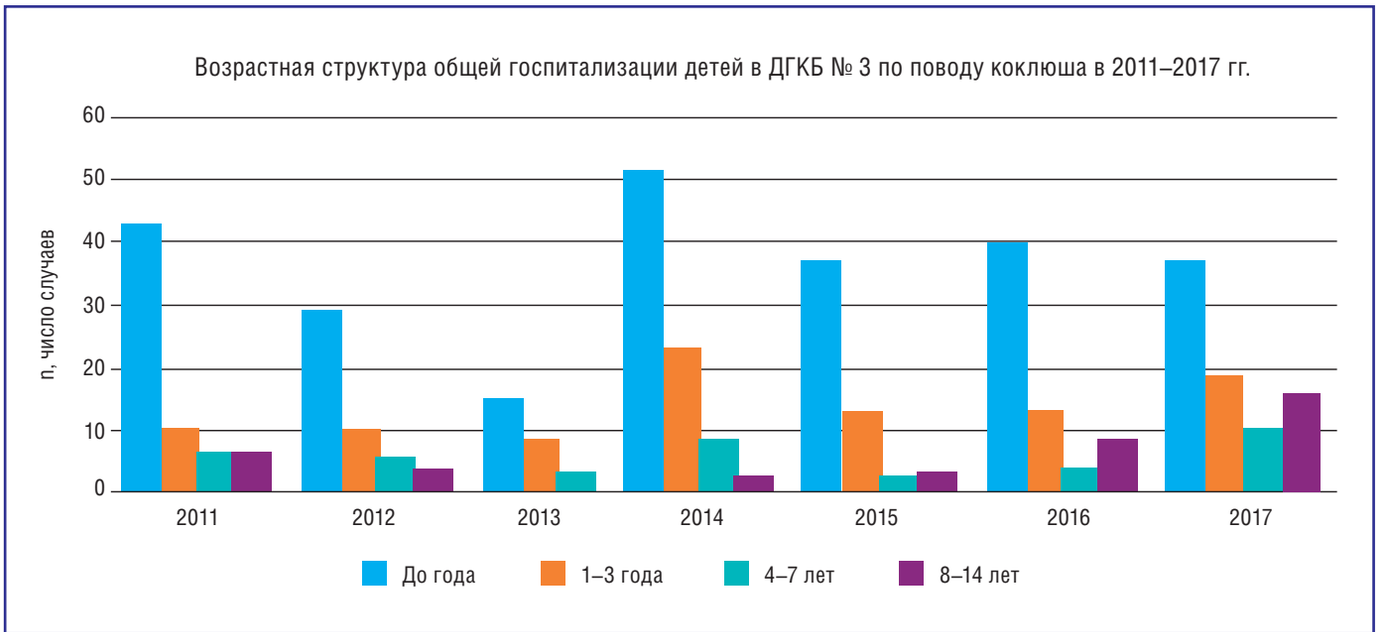


Рис. 2. **Возрастная структура детей, госпитализированных по поводу коклюша в 2011–2017 гг.**

Таким образом, рост заболеваемости у детей старшего возраста является закономерным в силу снижения напряженности иммунитета, что требует реализации программ ревакцинации против коклюшной инфекции в 6–7-летнем возрасте для соответствующего снижения числа случаев коклюша у детей данной возрастной группы.

Несмотря на ограниченные сроки поствакцинального иммунитета, вакцинация является эффективным методом профилактики коклюшной инфекции. Так, в нашем наблюдении дети, трехкратно вакцинированные против коклюша, заболевали практически в 7,5 раза реже, чем непривитые (51 случай — привитые; 372 случая — непривитые). Кроме того, у всех привитых детей регистрировалась легкая степень тяжести коклюшной инфекции.

Установлено, что у пациентов с осложненным течением коклюша вакцинация (минимум однократное введение коклюшных вакцин) отсутствовала в 87,3%, что чаще ($p = 0,007$), чем в группе с неосложненным течением коклюшной инфекции, где этот показатель составил 71,1%. Кроме того, у пациентов с пневмонией достоверно чаще регистрировалась неврологическая патология — 50,8%, в то время как в группе сравнения коморбидность со стороны ЦНС наблюдалась лишь в 13,1% ($p < 0,001$). Учитывая высокую встречаемость данных факторов в группе с осложненным течением коклюша, они были выбраны в качестве вероятных факторов риска развития пневмонии. Расчет показателей отношения шансов приведен в табл. 3.

Таблица 3

Распределение больных коклюшем детей с учетом факторов риска осложненного пневмонией течения

Фактор	Коклюш (n = 360)	Коклюш, осложненный пневмонией (n = 63)	ОШ, ДИ 95%	p
Вакцинация (есть/нет)	104/256	8/55	2,8, 1,3–6,1	≤ 0,05
Коморбидность со стороны ЦНС (есть/нет)	47/313	32/31	6,9, 3,8–12,3	≤ 0,05

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что отсутствие вакцинации и отягощенный коморбидный фон со стороны ЦНС являются факторами риска развития пневмонии при коклюшной инфекции.

Учитывая, что иммунопрофилактика входит в задачи амбулаторного звена, а патология ЦНС часто является поводом для медицинского отвода от вакцинации (особенно от иммунизации цельноклеточной коклюшной вакциной), возникла необходимость исследования современных особенностей проведения специфической вакцинопрофилактики у здоровых детей, а также у детей с неврологической патологией на амбулаторном этапе.

Особенности вакцинации здоровых детей представлены в табл. 4.

Таблица 4

Особенности вакцинации условно здоровых детей в 2016–2018 гг. на амбулаторном этапе

Вакцинированы, n (%)		Не вакцинированы, n (%)	
595 (81,8)		132 (18,2)	
Первая вакцинация цельноклеточными вакцинами, n (%)	Первая вакцинация ацеллюлярными вакцинами, n (%)	Причины отсутствия вакцинации	
406 (55,6)	189 (26,0)	Отказ от вакцинации, n (%)	Медицинский отвод, n (%)
		116 (15,9)	16 (2,3)

Установлен достаточно высокий процент невакцинированных против коклюша детей, причем основную причину отсутствия вакцинации состав-

лял отказ родителей от специфической иммунопрофилактики. Согласно данным ВОЗ, начиная с 2019 г. отказ от вакцинации входит в список глобальных угроз человечеству [16], поэтому широкая распространенность отказов от иммунизации отражает определенную настораживающую тенденцию. Помимо этого для комплекса первичной вакцинации достаточно часто применялись ацеллюлярные коклюшные вакцины. С одной стороны, данные препараты позволяют проводить иммунизацию детей, имеющих противопоказания для введения цельноклеточных вакцин, но в то же время, как было упомянуто выше, они отличаются меньшей продолжительностью иммунологической защиты. Таким образом, широкое применение для первичной вакцинации бесклеточных коклюшных вакцин дополнительно актуализирует рациональность проведения ревакцинации у детей школьного возраста в связи с меньшей продолжительностью поствакцинального иммунитета.

У пациентов с неврологической патологией зафиксирован достоверно более высокий процент отсутствия вакцинации (условно здоровые дети: вакцинированы — 595 (81,8%), не вакцинированы — 132 (18,2%); дети с неврологической патологией: вакцинированы — 21 (36,8%), не вакцинированы — 36 (63,2%) ($p < 0,01$)). Таким образом, можно заключить, что для данной группы пациентов реализуются оба фактора риска развития осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции. Особенности вакцинации детей с неврологической патологией представлены в табл. 5.

Противопоказаниями для введения цельноклеточных коклюшных вакцин являются: общие для всех вакцин; прогрессирующее заболевание нервной системы; афебрильные судороги в анамнезе. В свою очередь американские рекомендации по применению АКДС (2018 г.) менее категоричны. В них «прогрессирующие и нестабильные неврологические нарушения, включая инфантильные спазмы, неконтролируемые судороги или прогрессирующую энцефалопатию», отнесены к разделу состояний, при которых необходима «предосторожность» при вакцинации АКДС, соответственно, выгода для пациента от ее введения должна превышать возможные риски в каждом конкретном случае [17]. Противопоказанием для введения ацелюллярных коклюшных вакцин являются: общие противопоказания для всех вакцин; прогрессирующее заболевание нервной системы; неконтролируемая эпилепсия; прогрессирующая энцефалопатия [18]. Основными патологиями ЦНС, зафиксированными у пациентов исследуемой группы, являлись: перинатальное поражение ЦНС (ППЦНС), детский церебральный паралич (ДЦП), фебрильные приступы и эпилепсия различных форм (эпилептические энцефалопатии, симптоматическая эпилепсия). Всего в общей структуре детей с неврологической патологией медицинский отвод от вакцинации зафиксирован в 21 (36,8%) случае и был обоснован у 9 и не обоснован — у 12 пациентов.

Следует отметить, что заболевание нервной системы часто становится причиной необоснованного отсутствия вакцинации, так как и родители и доктора опасаются ухудшения течения неврологической патологии после проведения специфической иммунопрофилактики. Традиционно наибольшие опасения вызывают состояния, сопровождающиеся развитием судорожного синдрома, в частности фебрильные приступы и эпилепсия [19]. Сегодня вакциноиндуцированные фебрильные судороги встречаются редко: ВОЗ приводит цифру 0,08 на 1000 прививок АКДС, что в 70 раз ниже частоты фебрильных судорог, вызванных осложнениями данных инфекций, и в 500 раз меньше частоты обычных фебрильных судорог. При этом вакцинация АКДС нередко сопровождается температурной реакцией, что скорее провоцирует фебрильные судороги, а не является их причиной [20]. То же касается и риска развития афебрильных эпилептических приступов: по данным ВОЗ, вероятность развития данного осложнения АКДС составляет 0,06 на 1000 детей, что в 333 раза меньше, чем риск развития афебрильных приступов в результате осложнений этих инфекций [21]. Таким образом, не существует доказанной причинной связи между вакцинацией АКДС и развитием эпилепсии [20, 22, 23].

ППЦНС и ДЦП не относятся к прогрессирующим заболеваниям ЦНС, следовательно, не могут являться причиной медицинского отвода от вакцинации против коклюша, однако данная патология расценивалась в качестве противопоказания к вакцинации у 10 детей (83,3% от всех необоснованных медицинских отводов). Аналогичная тенденция выявлена у детей с фебрильными судорогами, которые послужили причиной медотвода от вакцинации у 2 детей (16,7% от всех необоснованных медицинских отводов). Структуру обоснованных медицинских отводов составляли: прогрессирующие энцефалопатии (синдром Веста) — 3 (33,3%); прогрессирующее заболевание ЦНС (онкологический процесс головного мозга) — 1 (11,1%); неконтролируемая (фармакорезистентная) эпилепсия (инфантильные спазмы, симптоматическая эпилепсия) — 5 (55,6%) больных. Следует отметить также тот факт, что многие доброкачественные формы детской эпилепсии, которые часто возникают в возрасте после года, не могут быть противопоказанием к ревакцинации ацеллюлярными коклюшными вакцинами, предусмотренной Национальным календарем в полуторагодовалом возрасте, так как зачастую являются хорошо контролируемыми состояниями. Учитывая приведенные факты, можно констатировать высо-

Таблица 5

Распределение детей с неврологической патологией с учетом особенностей вакцинации на амбулаторном этапе в 2000–2018 гг.

Годы	2000–2003		2004–2007		2008–2011		2012–2015		2016–2018	
Количество пациентов	14		9		17		10		7	
Вакцинировано, n (%)	2 (14,3)		3 (33,3)		11 (64,7)		4 (40,0)		1 (14,3)	
Не вакцинировано, n (%)	12 (85,7)		6 (66,7)		5 (35,3)		6 (60,0)		6 (85,7)	
Медицинский отвод от вакцинации, n (%)	9 (64,3)		4 (44,4)		3 (17,6)		3 (30,0)		2 (28,6)	
	О	Н	О	Н	О	Н	О	Н	О	Н
	2	7	1	3	2	1	2	1	2	0
Отказ от вакцинации, n (%)	3 (21,4)		2 (22,3)		2 (11,8)		3 (30,0)		4 (57,1)	

Примечание. О – обоснованный медицинский отвод; Н – необоснованный медицинский отвод.

кий процент необоснованных медицинских отводов от вакцинации против коклюшной инфекции. Необходим подробный анализ противопоказаний к вакцинации против коклюша для уменьшения количества «ложных» медицинских отводов от вакцинации.

В хронологическом аспекте наблюдается положительная тенденция, проявляющаяся в снижении количества необоснованных медицинских отводов от вакцинации, однако процент невакцинированных детей с неврологической патологией в 2016–2018 гг. составил 85,7%, что аналогично показателю 2000–2003 гг. В структуре причин отсутствия вакцинации, равно как и у условно здоровых детей, на современном этапе преобладает отказ родителей от проведения специфической профилактики, что требует активной санитарно-просветительской работы с разъяснением необходимости вакцинации, в том числе и у детей, коморбидных по заболеваниям ЦНС.

Таким образом, отсутствие вакцинации и отягощенный коморбидный фон в виде патологии ЦНС являются факторами риска осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции. Вакцинация — эффективный метод снижения заболеваемости коклюшем и средство профилактики осложнений. Учитывая сроки продолжительности иммунной защиты после вакцинации, а также широкое использование для комплекса первичной иммунизации ацеллюлярных коклюшных вакцин, рациональна модернизация существующего календаря профилактических прививок с включением второй ревакцинации против коклюшной инфекции. Высокое число случаев коклюша у детей первых трех месяцев жизни, а также частое развитие осложнений в этом возрасте обуславливают необходимость разработки и внедрения программ вакцинации беременных для формирования иммунной защиты у детей первых месяцев жизни против данной инфекции. Наблюдается положительная тенденция, выражающаяся в снижении количества необоснованных медицинских отводов в структуре причин отсутствия вакцинации у детей с патологией ЦНС. В то же время доля отказов родителей от иммунопрофилактики возрастает как у пациентов, страдающих заболеваниями ЦНС, так и у здоровых детей.

Заключение. В результате проведенного исследования можно заключить, что модернизация существующих программ вакцинации против коклюша, состоящая в вакцинации беременных и ревакцинации в школьном возрасте, а также проведение активной санитарно-просветительной работы среди медицинских работников и населения, направленной на снижение количества необоснованных медицинских отводов от вакцинации и популяризацию необходимости иммунизации в целом, являются возможными методами снижения как общего количества заболеваний коклюшем, так и количества его осложненных пневмонией форм. ■

Литература

1. Инфекционная заболеваемость РФ. http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert consultation on pertussis — Barcelona, 20 November 2012. Stockholm: ECDC; 2014. https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/pertussis-meeting-2012.pdf.
3. *Васюнин А. В., Краснова Е. И., Карпович Г. С., Панасенко Л. М., Михайленко М. А., Помогаева А. П.* Актуальные вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики и профилактики коклюша на современном этапе // Лечащий Врач. 2019. № 1. С. 14–19.
4. *Васюнин А. В., Краснова Е. И., Панасенко Л. М.* Коклюш у детей // Лечащий Врач. 2011. № 10. С. 55–61.
5. *Попова О. П., Петрова М. С., Чистякова Г. Г., Салова В. Н., Скачкова В. Г., Звонарева С. В.* Клиника коклюша и серологические варианты коклюшного микроба в современных условиях// Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. № 1. С. 44–46.
6. *Панасенко Л. М., Краснова Е. И., Ширинский В. С., Горбенко О. М.* Содержание провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов в сыворотке крови больных коклюшем // Аллергология. 2005. № 1. С. 40–44.
7. World health organization. Pneumonia. 2016. http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia.
8. Заболеваемость всего населения России в 2017 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god.
9. *Таточенко В. К., Середа Е. В., Федоров А. М., Катосова Л. К., Самсыгина Г. А., Дементьева Г. М., Страчунский Л. С.* Антибактериальная терапия пневмонии у детей // Consilium medicum. 2001. Т. 9, № 8. С. 4–9.
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». https://rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID = 5575.
11. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England. Public Health England. 2018. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/704482/Guidelines_for_the_public_health_management_of_pertussis_in_England.pdf.
12. Vaccines for Women before Pregnancy, During Pregnancy and After Childbirth. Ministry of Health, State of Israel. 2018. https://www.health.gov.il/English/Topics/Pregnancy/during/Pages/vaccine_pregnant.aspx.
13. Vaccination Pregnant Patients. Centers for Disease Control and Prevention, USA. 2017. https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant/hcp/pregnant-patients.html.
14. Update on Immunization and Pregnancy Tetanus Diphtheria and Pertussis Vaccination. The American College of Obstetricians and Gynecologist committee opinion. 2017. https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee_Opinions/Committee_on_Obstetric_Practice/Update_on_Immunization_and_Pregnancy_Tetanus_Diphtheria-and-Pertussis-Vaccination.
15. *Wendelboe A. M.* et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination // Pediatr Infect Dis J. 2005; 24 (5 Suppl): 58–61.
16. World health organization. Ten threats to global health in 2019. https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019.
17. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Recomm Rep. 2018; 67 (2):1–44.
18. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. 16 с. http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/7f2/mu-3.3.1.1095_02.doc
19. *Zikmund-Fisher B. J.* et al. Parental weighting of seizure risks vs. fever risks in vaccination tradeoff decisions // Vaccine. 2016, Dec 7; 34 (50): 6123–6125.
20. *Белоусова Е. Д.* Вакцинация у детей, фебрильные судороги и эпилепсия // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018. Т. 118, № 10. С. 67–71.
21. WHO Global Vaccine Safety Essential Medicines & Health Products 20, Avenue Appia, CH-1211 Geneva 27 Switzerland. Information sheet observed rate of vaccine reactions diphtheria, Pertussis, Tetanus vaccines. http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf.
22. *Pruna D.* et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines // Epilepsia. 2013, Oct; 54. Suppl 7: 13–22.
23. *Li X* et al. The Influence of Vaccine on Febrile Seizure // Curr Neuropharmacol. 2018; 16 (1): 59–65.

Церебральная аллергия у детей

В. М. Студеникин*, [1], *доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ и МАЕ*
Н. И. Студеникина,** *кандидат медицинских наук*

**** ООО НПСМЦ «Дрим Клиник»,** Москва*
***** Медицинский центр «КМ-Клиник»,** Москва*

Резюме. Статья посвящена церебральной аллергии (ЦА), описанной в середине XX века. Отражена эволюция представлений о ЦА; представлены дефиниции, имеющие отношение к ЦА. Кратко рассмотрены механизмы ЦА; приводятся данные о пирролах и пиролурии. Описаны основные неврологические и психиатрические проявления ЦА и пиролурии, а также подходы к их лечению.
Ключевые слова: церебральная аллергия, пищевая непереносимость, эпилепсия, шизофрения, аутизм, мигрень, нейродиетология, дети.

Cerebral allergy in children

V. M. Studenikin, N. I. Studenikina
Abstract. The article focuses on cerebral allergy (CA), described in the middle of 20th century. The evolution of subsequent notions about CA and some relevant definitions are provided. Mechanisms of CA are outlined along with the data concerning pyrroles and pyroluria. Main neurologic and psychiatric manifestations of CA and pyroluria are described, along with treatment approaches.
Keywords: cerebral allergy, food intolerance, epilepsy, schizophrenia, autism, migraine, neurodietology, children.

Прежде всего необходимо отметить, что термин «церебральная аллергия» (ЦА) остается условным понятием, а само существование этой формы аллергии далеко не всегда признается медицинской общественностью. Детским неврологам хорошо известны нередкие симптомы, затрагивающие центральную нервную систему (ЦНС) у пациентов с аллергией, но в течение длительного времени описываемые «церебральные» проявления, сопровождающие аллергические реакции, считались «чистым совпадением».

На протяжении последнего десятилетия мы неоднократно пытались привлечь внимание к проблеме ЦА, но не встретили должного интереса со стороны неврологов, психиатров, гастроэнтерологов и аллергологов [1–6].

Такое направление нейронауки, как нейродиетология, тесно перекликается с проблемой ЦА, поскольку последняя является полностью или частично алиментарно обусловленной. Поэтому в данной работе предлагается рассмотреть основные представления о ЦА применительно к детскому возрасту.

Определение

Изначально дефиниция ЦА включала «состояния пищевой аллергии, сопровождающиеся поражением головного мозга у индивидов с пиролурией (повышенным содержанием пирролов в моче)».

Более новое определение гласило, что «ЦА — это реакция нервной системы на хроническую подверженность влиянию нутриентов и пищевых добавок»; о пирролах и пиролурии при этом уже не упоминается.

По-видимому, наиболее полное и точное определение выглядит следующим образом: «ЦА — условный синдром (симптомокомплекс) острых и/или хронических нарушений церебральных функций, являющийся следствием аллергических реакций, пищевой непереносимости неаллергической этиологии, а также воздействия экзогенных факторов окружения в субтоксических дозах» [1–6].

Краткая история ЦА

Впервые термин «церебральная аллергия» предложил H. M. Davison (1948, 1949), которого поддержали T. W. Clarke (1948), а также C. Coster (1950) [7–9]. Впоследствии проблема ЦА нашла отражение в целой серии публикаций в медицинской периодике — преимущественно зарубежной [10–12].

В 1950-е гг. стало известно, что ЦА нередко встречается у пациентов с пиролурией (избыточным содержанием пирролов в моче). Другое название пиролурии — мальвария, поскольку оказалось, что при добавлении к образцам мочи таких пациентов реагента Эрлиха (р-диметиламинобензальдегид) отмечалось окрашивание мочи в розовато-лиловый цвет. В 1961 г. впервые были обнаружены «Эрлих-положительные субстанции» в моче у пациентов с шизофренией, что впоследствии было подтверждено различными исследованиями [1–6].

В дальнейшем выяснилось, что пиролурия далеко не всегда сопутствует ЦА или шизофрении. В ходе синтеза эритроцитов происходит образование пирролов, которые продуцируются в избыточном количестве при генетической и метаболической предрасположенности к химическому дисбалансу. При этом пирролы (криптопиррол) связываются с цинком (Zn) и витамином B_6, способствуя их повышенной элиминации с возникновением специфического дефицита [1–6].

Пиролурия, встречающаяся в общей популяции менее чем в 10% случаев, гораздо более распространена при шизофре-

[1] Контактная информация: vmstudenikin@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.93.87.002

нии, депрессии, аутизме, биполярных расстройствах и других видах психической патологии.

К настоящему времени сформировалось мнение, что ЦА сопряжена не только с проявлениями пищевой аллергии/непереносимости, но и с реакциями на воздействие промышленных выбросов, косметических и/или моющих средств, загрязнением окружающей среды (воздух, водоемы) и с влиянием других химических веществ. Отсюда такие термины, как «идиопатическая непереносимость окружения» (idiopathic environmental intolerance) или «множественная химическая сенсибилизация» (multiple chemical sensitivity). Эти два состояния отличаются от ЦА тем, что характеризуются не только поражением ЦНС, но и рецидивирующими, неспецифическими симптомами со стороны многих органов и систем. При этом важно, что отмечаемые симптомы не имеют отношения к установленным токсическим эффектам конкретных химических веществ и возникают, когда указанные вещества представлены в субтоксических количествах [1–6].

Этиология и патогенез

Необходимо отметить, что отношение к ЦА как к аллергической реакции является условным, так как описываемый патологический феномен свойственен как истинной аллергии, так и состояниям пищевой непереносимости (целиакия, лактазная недостаточность и др.). Последние могут быть ассоциированы с дефектами метаболизма, не имеющими прямого отношения к аллергии, а сами различия между пищевой аллергией и многими состояниями пищевой непереносимости довольно существенны. Тем не менее A. Perino и соавт. (2009) называют, например, проблему лактазной недостаточности «неаллергическим нарушением, которым зачастую занимаются аллергологи» [13].

Имеются все основания полагать, что механизмы возникновения ЦА не имеют существенных отличий от таковых при формировании других аллергических реакций (при пищевой аллергии), основанных на двух основных типах иммунного ответа (сопряженных с избыточной выработкой IgE или с тучными клетками).

По мнению H. Sarlus и соавт. (2012), аллергия оказывает влияние на воспалительный статус головного мозга и усиливает фосфорилирование тау-белка [14]. P. A. Balch (2006) считает, что при ЦА происходит транзиторное изменение церебральных структур («отек выстилки головного мозга») [15]. Возможно, ЦА — это прямое следствие активации тучных клеток непосредственно в головном мозге [1–6].

Ранее в своих работах механизмы ЦА рассматривали T. Whitford (1973), J. Egger (1988), L. Mirotti и соавт. (2010) [16–18]. G. Xu и соавт. (2018) склонны соотносить состояния как пищевой, так и непищевой аллергии у детей с расстройствами аутистического спектра, а T. C. Theodarides (2013) считает, что часть случаев аутизма являются ЦА [19, 20].

В противовес пищевой аллергии механизмы формирования пищевой непереносимости можно хорошо продемонстрировать на примере целиакии — нозологии, традиционно ассоциированной с ЦА. Глютен оказывает при этой болезни токсическое действие на желудочно-кишечный тракт и ЦНС. В результате неадекватного иммунного ответа глютен вызывает атрофию слизистых тонкой кишки, приводит к развитию мальабсорбции и метаболических расстройств. Вследствие нарушенной ферментативной активности часть пищи попадает в дистальные отделы кишечника в нерасщепленном состоянии, включая нерасщепленные белки (что способствует возникновению при целиакии пищевой аллергии). Патологические изменения микрофлоры тонкой и толстой кишок вызывают нарушения метаболизма ряда пищевых веществ; они практически аналогичны таковым у детей с аутистическими расстройствами. При этом со стороны нервной и эндокринной систем отмечаются аутоиммунные и трофические нарушения. Взаимосвязь между тканевой трансглутаминазой и расширенным гаплотипом при целиакии частично объясняет поражение ЦНС при этом виде пищевой непереносимости [1–6].

Нередко пищевая непереносимость сопровождается проявлениями аллергии. В частности, сообщается о случаях сочетании целиакии с холодовой крапивницей, а также подчеркивается роль скрытой пищевой аллергии и непереносимости при многих видах психоневрологической патологии (мигрень, синдром дефицита внимания с гиперактивностью — СДВГ, энурез, эпилепсия и т. д.).

Вызывает интерес то обстоятельство, что, в свою очередь, испытываемый индивидом стресс может приводить к развитию аллергии. Так, J. Montoro и соавт. (2009) указывают, что активация нейроэндокринной и симпатической систем посредством секреции катехоламинов и кортизола оказывает влияние на иммунную систему, изменяя баланс между Th1- и Th2-лимфоцитами в пользу активации последних [21].

ЦА и пиролурия: проявления

Симптомы ЦА сравнительно многочисленны и многообразны. Они зависят от возраста пациентов и могут манифестировать в чрезвычайно широких пределах. Спектр проявлений ЦА варьирует от приступов потери сознания и/или головных болей в сочетании с крапивницей, зудом и нарушениями зрения или транзиторными нарушениями речи (афазия и т. д.) до одностороннего онемения конечностей и/или языка, сонливости, ступора, бессонницы, неспособности к концентрации, раздражительности, возбудимости, депрессии, тревожности, головокружения, мышечных проявлений (онемение, боль, чувство жжения и др.), тремора и т. д. [1–6].

Проявления ЦА обычно находят выражение в форме конкретных психических нарушений (шизофрения, депрессия, галлюцинации, бред, кататония, эпилепсия, аутизм и т. д.). При этом аутизм и расстройства аутистического спектра (РАС), шизофрения и эпилепсия на протяжении нескольких десятилетий являются наиболее распространенными и изучаемыми моделями ЦА.

Проявления пищевой аллергии (или непереносимости) традиционно ассоциированы с ранним детским аутизмом, РАС, синдромом Аспергера. Перечисленные выше реакции ЦА не исчерпывают всего спектра психоневрологической патологии, ассоциированной с пищевой аллергией.

Если схематично представить основные проявления ЦА, то следует условно выделить две большие группы симптомов, различающиеся по клиническим признакам:

1) психоневрологические симптомы (боли, бессонница, тревожность, раздражительность, беспокойство, гиперактивность, летаргия, депрессия и др.);

2) психосоматические симптомы (боли в животе, артралгии, артрит, отеки и др.) [1–6].

Для тех клинических ситуаций, когда у пациента имеют место все (или практически все) описанные выше проявления болезни, используется термин «синдром усталости аллергического напряжения» (allergic tension fatigue syndrome), предложенный в 1954 г.

Сообщается, что при ЦА у детей в течение дня отмечаются выраженные колебания настроения и эмоционального статуса, но внесение изменений в привычную диету или голодание в течение 24 часов приводят к уменьшению/исчезновению симптомов ЦА [1–6].

Основные проявления пиролурии включают не только шизофрению, СДВГ, аутизм, биполярные нарушения, депрессию, тревожность, сниженную стрессотолерантность, антисоциальное поведение и иные поведенческие проблемы, эмоциональную нестабильность, дислексию, болезнь движения, повышенную утомляемость, плохую запоминаемость снов и т. д. Для подростков с пиролурией характерны алкоголизм и склонность к употреблению интоксикантов.

Кофеин и ЦА

Так называемая «кофеиновая аллергия» обычно проявляется анафилактической реакцией, парализующей высшие церебральные функции. Кофеиновая анафилаксия индуцирует также церебральный васкулит с поломкой гематоэнцефалического барьера и интоксикацией клеток головного мозга (преимущественно префронтальной коры).

Поэтому Американская психиатрическая ассоциация (American Psychiatric Association, APA) рассматривает кофеин в одном ряду с алкоголем, наркотическими веществами и прочими интоксикантами. Интоксикация кофеином (острая или хроническая) в детском или подростковом возрасте может приводить к нарушениям внимания, перцепции, суждений и двигательной активности, сопровождаться беспокойством, взволнованностью, раздражительностью, делирием и т. д. [1–6].

ЦА и пиролурия: подходы к лечению

Стандартных методов терапии для ЦА и пиролурии не разработано. Существующие подходы частично являются эмпирическими, а частично — теоретически обоснованными.

Обычно детям с церебральными проявлениями аллергии назначается гипоаллергенная (элиминационная) диета различной степени интенсивности. При необходимости такая диета может достигать уровня олигоантигенной.

Еще один вариант диетотерапии — использование диеты Файнголда с удалением из рациона питания салицилатсодержащих блюд, продуктов и пищевых добавок. Такой подход используется при проявлениях ЦА в виде синдрома СДВГ.

Хотя продолжительная и полная элиминация из рациона питания детей с ЦА причинно-значимых нутриентов и продуктов питания является эффективной, излишне строгое ограничение диеты сопряжено с нарушениями комлаентности. По этой причине в практической деятельности применяются так называемые «четырехдневные ротационные диеты»; при описываемом подходе каждый из видов пищи предлагается пациенту 1 раз в 4 дня.

Выраженность симптомов ЦА можно уменьшить при использовании некоторых витаминов и минеральных веществ. Поэтому, следуя рекомендациям P. Holford, в большинстве случаев диетотерапия ЦА дополняется следующими нутриентами: метионин — 500 мг/сут, Ca — 500 мг/сут, Zn — 15 мг/сут, Mn — 10 мг/сут, витамин B_6 (пиридоксин) — 1000 мг/сут, витамин C (аскорбиновая кислота) — 1000–2000 мг/сут [1–6].

ЦА, ассоциированная с непереносимостью глютена, требует применения аглиадиновой диеты (полное исключение явных и скрытых источников глютена). В ситуациях, ассоциированных с лактазной недостаточностью, используют без- и/или низколактозную диеты, при непереносимости белков коровьего молока — безказеиновый рацион и т. д. В случае необходимости назначают лечебные пищевые рационы, одновременно лишенные глютена и молока (аглиадиново-безказеиновые диеты и т. п.). Описываемые безглютеновые/безказеиновые диеты нашли применение в лечении аутизма и РАС, шизофрении, эпилепсии, а также глютеновой мигрени, атаксии и нейропатии, могущих рассматриваться в контексте ЦА.

В свою очередь пиролурия поддается метаболической терапии с дотацией Zn и витамина B_6 (их дозы титруются индивидуально); другие нутриенты для лечения пиролурии включают Mn (восстановление продукции нейротрансмиттеров, обеспечение метаболизма эссенциальных белков), Mg (покрытие возрастающей потребности в нем на фоне приема витамина B_6 в больших дозах, снижение возбудимости, уменьшение гиперчувствительности к световым и акустическим раздражителям), ниацинамид (стимуляция выработки триптофана, необходимого для продукции серотонина), витамин C, а также пантотеновую кислоту (коррекция структуры и функций надпочечников, нарушаемых при пиролурии под воздействием эмоционального напряжения) [1–6].

Синдром аллергии, апраксии и мальабсорбции, описанный C. R. Morris и M. C. Agin (2009), поддается лечению при дотации омега-3 жирных кислот и витамина E [22].

Заключение

Аллергия — это реакция иммунной системы на чужеродные вещества, которые обычно не наносят вреда организму индивида [23]. В свою очередь ЦА — это реакция ЦНС и иммунной системы на аналогичные субстанции.

В настоящее время появляется все больше доказательств, что у пациентов с пищевой аллергией чаще отмечаются проблемы эмоционально-поведенческого плана, хотя механизмы этого психолого-иммунологического феномена остаются окончательно не изученными. В этой связи существенный интерес представляет недавняя публикация L. Zhou и соавт. (2019) [24]. Китайские исследователи обнаружили, что, помимо повышения аллергофакторов в сыворотке крови, пищевая аллергия также сопровождалась увеличением уровней содержания антигенспецифических иммуноглобулинов и маркеров тучных клеток в головном мозге. В особенности пищевая аллергия способствовала повышению общей микроглии и процентного содержания активной микроглии в коре головного мозга и регионе гиппокампа CA1, а также вызывала повышение содержания фактора опухолевого некроза-альфа в церебральной коре. Именно описываемые реакции ЦА ассоциированы с расстройствами поведения, включая моторную недостаточность и когнитивные нарушения [24].

Несмотря на более чем 70-летнюю историю ЦА, лишь с появлением таких концепций нейронауки, как психонейроиммунология и нейродиетология, эта группа состояний стала получать заслуженное внимание со стороны не только педиатров, неврологов, психиатров и диетологов, но и гастроэнтерологов, аллергологов и иммунологов [3, 4, 25, 26]. Необходим командный подход к проблеме ЦА с ее мультидисциплинарным изучением в детском и подростковом возрасте. ■

Литература

1. *Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Боровик Т. Э., Студеникина Н. И., Шелковский В. И.* Церебральная аллергия: вчера и сегодня // Справочник педиатра. 2010; 12: 45–63.
2. *Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш., Боровик Т. Э., Студеникина Н. И., Шелковский В. И.* Церебральная аллергия: вчера и сегодня // Справочник врача общей практики. 2011; 3: 48–57.
3. *Студеникин В. М., Турсунхужаева С. Ш.* Церебральная аллергия. Гл. 1. В кн.: Детская нейродиетология. Соматоневрологические аспекты: монография. Saarbrucken (Germany): LAP — Lambert Academic Publishing GmbH & Co. KG. 2012. 7–20.
4. *Студеникин В. М., Горюнова А. В., Грибакин С. Г., Журкова Н. В., Звонкова Н. Г., Лададо К. С., Пак Л. А., Рославцева Е. А., Степакина Е. И., Студеникина Н. И., Турсунхужаева С. Ш., Шелковский В. И.* Церебральная аллергия. Гл. 2. В кн.: Нейродиетология детского возраста (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия, 2012. С. 56–66.
5. *Студеникин В. М.* Церебральная аллергия и множественная химическая сенсибилизация у детей и взрослых (ч. 1) // Вопр. детск. диетол. 2013; 11 (5): 44–49.
6. *Студеникин В. М.* Церебральная аллергия и множественная химическая сенсибилизация у детей и взрослых (ч. 2) // Вопр. детск. диетол. 2013; 11 (6): 35–39.
7. *Davison H. M.* Cerebral allergy // South. Med. J. 1949; 42 (8): 712–717.
8. *Clarke T. W.* Neuro-allergy in childhood // NY State J. Med. 1948; 48 (4): 393–397.
9. *Coster C.* Cerebral allergy // Nord. Med. 1950; 69: 169–170.
10. *Baldwin D. G., Kittler F. J., Ramsay R. C. Jr.* The relationship of allergy to cerebral dysfunction // South. Med. J. 1968; 61 (10): 1039–1041.
11. *Kittler F. J., Baldwin D. G.* The role of allergic factors in the child with minimal brain dysfunction // Ann. Allergy. 1970; 28 (5): 203–206.
12. *Hall K.* Allergy of the nervous system: a review // Ann. Allergy. 1976; 36 (1): 49–64.
13. *Perino A., Cabras S., Obinu D., Cavakki Sforza L.* Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists // Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2009; 41 (1): 3–16.
14. *Sarlus H., Hoglund C. O., Karshikoff B., Wang X., Lekander M., Schultzberg M., Oprica M.* Allergy influences the inflammatory status of the brain and enhances tau-phosphorylation // J. Cell. Mol. Med. 2012; 16 (10): 2401–2412.
15. *Balch P. A.* Allergies. Part 2 (The Disorders). In: Prescription for nutritional healing. A practical A-to-Z reference to drug-free remedies using vitamins, minerals, herbs & food supplements. 4th ed. New York: Avery/A Member of Penguin Group (USA) Inc. 2006; 77–183.
16. *Whitford T.* The underlying mechanisms of brain allergies // J. Orthomolec. Med. 2000; 15 (1): 5–14.
17. *Egger J.* Food allergy and the central nervous system. In: Food allergy (Schmidt E., ed.) // Nestle Nutrition Workshop Series. New York: Vevey Press. 1988; vol. 17: 159–175.
18. *Mirotti L., Castro J., Costa-Pinto F. A., Russo M.* Neural pathways in allergic inflammation // J. Allergy (Cairo). 2010; 2010: 491928.
19. *Xu G., Snetselaar L. G., Jing J., Liu B., Strathearn L., Bao W.* Association of food allergy and other allergic conditions with autism spectrum disorder in children // JAMA Netw. Open. 2018; 1 (2): e180279.
20. *Theodarides T. C.* Is a subtype of autism an allergy of the brain? // Clin. Ther. 2013; 35 (5): 584–591.
21. *Montoro J., Mullol J., Jáuregui I., Dávila I., Ferrer M., Bartra J., del Cuvillo A., Sastre J., Valero A.* Stress and allergy // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2009; 19 (Suppl 1): 40–47.
22. *Morris C. R., Agin M. C.* Syndrome of allergy, apraxia, and malabsorption: characterization of a neurodevelopmental phenotype that responds to omega 3 and vitamin E supplementation // Altern. Ther. Health. Med. 2009; 15 (4): 34–43.
23. Ashikujaman Syed. Updated concepts of allergy // Int. J. Curr. Sci. Eng. 2019; 01 (02): 033–038.
24. *Zhou L., Chen L., Li T., Dong Z., Wang Y. T.* Food allergy induces alteration in brain inflammatory status and cognitive impairments // Behav. Brain Res. 2019; 364: 374–382.
25. *Philpott W. H., Kalita D. K.* Brain allergies: the psychonutrient and magnetic connections. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2000. P. 256.
26. *Daruna J. H.* (ed). Introduction to psychoneuroimmunology. 2nd ed. London-Waltham-San Diego. Elsevier/Academic Press. 2012; 322.

Не забудьте оформить подписку

Medical Journal
Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Печатная версия
• Каталог Почты России «Подписные издания» подписной индекс: **П1642**
• Оформите подписку на сайте: www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия
Оформите подписку на сайте: www.lvrach.ru/subscribe/

По всем интересующим вопросам:
Тел.: 8 (495) 725-47-80
E-mail: marketing@lvrach.ru

Реклама 16+

Хроническая надпочечниковая недостаточность у детей и подростков

В. В. Смирнов[1], *доктор медицинских наук, профессор*
Л. И. Бикбаева

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, *Москва*

Резюме. В обзорной статье проанализированы современные данные об этиологии, патогенезе, клинике хронической надпочечниковой недостаточности у детей и подростков. Описаны синдромы, сочетающиеся с дефицитом гормонов коры надпочечников. Представлены методы диагностики и тактика лечения.
Ключевые слова: надпочечники, гипокортицизм, гипоальдостеронизм, гипонатриемия, гиперкалиемия, дети.

Chronic adrenal insufficiency in children and adolescents (part 1)

V. V. Smirnov, L. I. Bikbaeva
Abstract. The review article contains up-to-date information on the etiology, pathogenesis, clinical features, and genetic diagnosis of chronic adrenal insufficiency in children and adolescents. Diseases associated with hypocorticism are described. Diagnostic methods and treatment tactics are presented.
Keywords: adrenal glands, hypocorticism, hypoaldosteronism, hyponatremia, hyperkalemia, children.

Часть 1

Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН, гипокортицизм) — клинический синдром, обусловленный дефицитом гормонов коры надпочечников в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Последние данные свидетельствуют о растущей распространенности первичной ХНН, что существенно снижает качество жизни и повышает смертность даже в условиях развития современной медицины [1].

Физиология гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы

Надпочечники представляют собой парные эндокринные железы, расположенные в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почек на уровне XI–XII грудных позвонков. Морфофункционально надпочечники состоят из двух самостоятельных образований — коркового и мозгового веществ.

В коре надпочечника, на долю которой приходится 80–90% ткани всего органа, выделяют три зоны. Непосредственно под капсулой располагается самый тонкий слой — клубочковая зона, секретирующая минералокортикоиды (альдостерон и др.). К клубочковой зоне прилежит пучковая, основными продуктами которой являются глюкокортикоидные гормоны (кортизол и др.). Сетчатая зона, расположенная ближе всего к мозговому слою, продуцирует андрогены (дегидроэпиандростерон и др.).

Мозговое вещество надпочечников однородно, в нем синтезируется катехоламины: дофамин, норадреналин и адреналин.

Функционально надпочечники относятся к гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Секреция гормонов происходит под влиянием вышележащих структур.

Ведущую роль в ней играет гипоталамус, именно там вырабатывается кортикотропин-релизинг-гормон (КРГ), под влиянием которого в передней доле гипофиза (аденогипофизе) синтезируется проопиомеланокортин (ПОМК), из него образуются адренокортикотропный гормон (АКТГ), меланостимулирующий гормон (МСГ), а также эндорфины (опиоидные пептиды) и липотропины.

АКТГ, взаимодействуя со специфическими для него рецепторами в коре надпочечников, включает универсальный механизм передачи сигнала — аденилатциклазную систему, активацию G-белка, что приводит к синтезу особых протеинкиназ, под влиянием которых активируется синтез РНК, ДНК и белков. Увеличивается транспорт холестерина в клетки коры надпочечников и синтез из него главного предшественника всех стероидных гормонов — прегненолона.

Глюкокортикоидные гормоны отвечают за мобилизацию энергетических запасов и реакцию организма на стресс.

МСГ вызывает потемнение кожи. Пигментный эффект обусловлен стимуляцией тирозиназы в меланоцитах эпидермиса и волосяных фолликулах. Увеличивается число и размер меланоцитов.

Минералокортикоиды участвуют в поддержании водно-электролитного гомеостаза. Синтез и секреция альдостерона контролируется несколькими механизмами: активностью ренин-ангиотензиновой системы (РААС), концентрацией K^+, тогда как АКТГ, ПОМК, Na^+, вазопрессин, дофамин, предсердный натрийуретический пептид, β-адренергические агенты, серотонин, соматостатин являются второстепенными модуляторами [2].

[1] Контактная информация: smirnov-web@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.84.24.005

Главный (самый быстрый) механизм регуляции синтеза и секреции альдостерона связан с колебанием эффективного фильтрационного давления в афферентных сосудах клубочков почек, которое поддерживается РААС. Пусковым звеном последнего является образование в юкстагломерулярных клетках почки и выделение в кровь фермента ренина.

Саморегуляция всей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы осуществляется по принципу отрицательной обратной связи: при увеличении содержания в крови стероидных гормонов надпочечников снижается выработка КРГ в гипоталамусе, а в аденогипофизе — ПОМК и АКТГ и наоборот. При сбое в регуляции одного из звеньев этой цепочки запускаются патологические процессы, что становится причиной ХНН.

Патогенез и клиническая картина ХНН

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы выделяют первичную (периферическую) ХНН, связанную с патологией надпочечников, вторичную и третичную (центральную) ХНН, когда снижена секреция АКТГ или КРГ соответственно. Первичная ХНН (ПХНН), как было указано выше, обусловлена нарушением работы самих надпочечников, поэтому патогенез ПХНН объясняется дефицитом в организме глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых гормонов, а при поражении и мозгового вещества надпочечников — катехоламинов.

Клинические симптомы ХНН возникают при поражении 95% ткани коры надпочечников. Заболевание характеризуется скрытым началом и медленным нарастанием клинических симптомов. Пациенты часто не могут определить, когда оно началось. Однако в случае врожденной гипоплазии надпочечников симптомы заболевания могут развиваться вскоре после рождения.

Потеря в весе у новорожденного превышает физиологическую норму на 300–500 г. Дети вялые, срыгивают, плохо прибавляют в весе, вначале обильные мочеиспускания урежаются, тургор ткани снижен, больные жадно пьют подсоленную воду. Эти симптомы связаны с потерей натрия [3].

У детей старшего возраста одними из первых симптомов, на которые они обращают внимание, являются вялость и мышечная слабость. Они непостоянны, но со временем нарастают, особенно в вечернее время или в связи с интеркуррентными заболеваниями, оперативными вмешательствами, психическими стрессами.

В патогенезе данного синдрома основное значение придается тяжелой гипонатриемии, гиперкалиемии, гипогликемии, гипоксии и снижению анаболизма мышечных белков из-за дефицита глюкокортикоидов.

Больные теряют в весе вплоть до кахексии, что связано с отсутствием аппетита, нарушаются функции желудочно-кишечного тракта, что сопровождается тошнотой, рвотой и диареей. Данные симптомы вызваны дефицитом альдостерона, снижением содержания соляной кислоты и пепсина в желудке, нарушается реабсорбция натрия в толстом кишечнике и почках. Увеличение содержания натрия в просвете кишечника повышает осмоляльность содержимого, что препятствует всасыванию воды — развивается осмотическая диарея. У некоторых больных возникает постоянная потребность в соленых продуктах.

Гипонатриемия в свою очередь вызывает понижение осмоляльности крови, так как снижается реабсорбция натрия в собирательных трубочках почек вместе с задержкой калия в организме, что тормозит секрецию антидиуретического гормона и приводит к уменьшению реабсорбции воды в почках и полиурии. Диарея и полиурия влекут за собой развитие тяжелой гипоосмоляльной гипогидратации.

В результате сочетанного дефицита натрия, кортизола и прессорных факторов резко снижается артериальное давление (АД), падает тонус сосудов, снижается сердечный выброс, развивается брадикардия. Систолическое АД у больных при этом ниже 90 мм рт. ст., диастолическое — ниже 60 мм рт. ст., что клинически проявляется головокружением и обмороками, однако у больных с сопутствующей артериальной гипертензией АД может быть нормальным или повышенным.

Гиперпигментация является одним из важных первых симптомов заболевания и встречается у подавляющего числа больных. Дефицит гормонов надпочечников по механизму отрицательной обратной связи вызывает повышение продукции КРГ в гипоталамусе и ПОМК в аденогипофизе. В результате больше синтезируется АКТГ, а вместе с ним и МСГ. Повышается синтез меланина в коже и слизистых, что приводит к ее гиперпигментации. Меланина образуется еще больше, если из-за поражения мозгового вещества надпочечников нарушается синтез катехоламинов. Весь тирозин используется в синтезе пигмента.

Гиперпигментация имеет вид диффузного коричневого или бронзового потемнения («бронзовая болезнь») как на открытых, так и закрытых частях тела. Особенно интенсивно она выражена в местах трения одежды, в подмышечной зоне, на ладонных линиях, локтях, коленях, в области послеоперационных рубцов, на слизистых полости рта, в области ареол сосков, анального отверстия, наружных гениталий.

В дебюте заболевания больные отмечают длительную сохранность загара после инсоляции. При иммунных формах ПХНН на фоне гиперпигментации могут появляться депигментированные пятна (витилиго). У таких больных выявляются антитела к надпочечниковой ткани.

Гипогликемия у пациентов ярко выражена и обусловлена преобладанием эффектов инсулина на фоне дефицита контринсулярных гормонов (кортизола, адреналина), ослаблением процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, снижения активности глюкозо-6-фосфатазы, а также уменьшением всасывания глюкозы в кишечнике.

Гипогликемические состояния у больных с ХНН могут возникать как натощак, так и через 2–3 часа после приема пищи, богатой углеводами. Приступы сопровождаются слабостью, чувством голода, потливостью, бледностью, учащенным сердцебиением. Нейрогипогликемия проявляется депрессией, раздражительностью, дремотным состоянием днем и бессонницей по ночам.

Снижение секреции надпочечниковых андрогенов у мужчин мало влияет на состояние половой функции, если сохранена функция тестикул, но у женщин это может определять снижение либидо и играть определенную роль в уменьшении и полном исчезновении подмышечного и лобкового оволосения в связи с тем, что у них надпочечники являются основным источником андрогенов [4].

Вторичная ХНН (ВХНН) сопровождается снижением или отсутствием продукции КРГ, ПОМК и его производных — АКТГ, МСГ, эндорфинов, липотропинов. Поскольку при этом имеется недостаток МСГ, в коже уменьшается синтез меланина — у больных отсутствует гиперпигментация!

Дефицит АКТГ приводит к снижению массы коры надпочечников и нарушению синтеза стероидных гормонов — глюкокортикоидов, половых гормонов и в меньшей степени — минералокортикоидов, так как клубочковая зона контролируется разными механизмами, ведущим из которых является РААС. В связи с этим при центральных формах гипокортицизма отсутствуют или слабо выражены симптомы потери соли. Следовательно, у таких пациентов отсутствуют так называемые «сольтеряющие кризы».

Клиническая картина при ВХНН сходна с ПХНН за исключением гиперпигментации («белый аддисонизм»). Практически всегда имеются клинические признаки недостаточности других тропных гормонов гипофиза — вторичные низкорослость, гипогонадизм, гипотиреоз.

Угрожающим жизни больных с ХНН является развитие острой надпочечниковой недостаточности. Это состояние может возникнуть даже после многолетнего субклинического течения ХНН из-за острой инфекции, нервного срыва, травмы, операции. Перед аддисоническим кризом нарастает общая слабость, аппетит прогрессивно ухудшается вплоть до отвращения к пище, тошнота переходит в рвоту, с развитием криза она становится неукротимой, появляется жидкий стул, прогрессивно снижается масса тела. Усиливается гиперпигментация кожных покровов и слизистых оболочек.

Ведущими клиническими симптомами острой надпочечниковой недостаточности (ОНН) обычно являются: глубокое снижение АД, пульс слабого наполнения, глухие тоны сердца, бледные слизистые, периферический акроцианоз, профузный пот, холодные конечности, гипотермия. Нарастают электролитные нарушения, гипогликемия, гиперазотемия. Гиперкалиемия оказывает токсическое действие на миокард и может привести к остановке сердца.

Нозологические формы

Первичная ХНН — гетерогенное заболевание, причинами которого являются наследственные факторы (они наиболее часты у детей и обусловлены нарушением эмбриогенеза, дефектами стероидогенеза, деструкцией надпочечников), а также приобретенные причины — кровоизлияние в надпочечники, туберкулез, септикопиемия, метастазы, лимфома и ятрогенные последствия.

Наиболее распространенные причины ПХНН — врожденная гиперплазия надпочечников в детском возрасте и их аутоиммунная недостаточность в подростковом. Первичная недостаточность надпочечников — потенциально опасное для жизни состояние, которое требует срочной диагностики и лечения.

Наследственные варианты ПХНН

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа (АПС-1) — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Причина — дефект в гене аутоиммунного регулятора (AIRE), расположенного на 21-й хромосоме (21q22.3). Установлено более 50 мутаций данного гена. Самые распространенные — R257X, 109del13, R139X. Эти мутации затрагивают области гена, отвечающие за формирование ДНК-связывающих доменов [5].

Встречается у детей в раннем и пубертатном периодах, поэтому болезнь носит название «ювенильная аутоиммунная полиэндокринопатия». В основе ее патогенеза лежит дисфункция иммунной системы организма, включая эндокринные и экзокринные железы.

Комбинация симптомов, сроки проявления и степень их выраженности при АПС-1 у детей значительно варьируют. Долгое время диагноз АПС-1 ставился на основании клинической триады: персистирующего хронического слизисто-кожного кандидоза, гипопаратиреоза (ГПТ) и ХНН. Однако последние данные свидетельствуют о том, что эти критерии являются неполными. Согласно клиническим исследованиям пациентов с мутациями гена AIRE, у больных с АПС-1 может быть как «классическая», так и «неклассическая» картина заболевания [6].

Классический АПС-1 проявляется как минимум двумя из трех основных признаков. В таких случаях выявляют повышенное содержание антител к интерферону.

В большинстве случаев дебют заболевания начинается с умеренного, но рецидивирующего кандидоза, который обычно манифестирует в возрасте до 5 лет. Наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, пищевода, желудочно-кишечного тракта, наружных гениталий, кожи, ногтевых валиков и ногтей.

Вторым проявлением, которое возникает у детей до 10 лет (чаще в 4–5 лет), является аутоиммунный ГПТ. Вследствие дефицита паратиреоидного гормона развивается нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Гипокальцемия — основной признак этого заболевания. Симптомы ГПТ могут варьировать от достаточно легких проявлений (чувство онемения, скованности мышц, похолодание конечностей, дрожь и покалывание в кистях, пальцах, мимических мышцах) до тяжелых мышечных спазмов (тетании) и генерализованных судорог. В тяжелых случаях пациенты могут испытывать приступы тетании с изменениями психики [6].

Надпочечниковая недостаточность — второй аутоиммунный компонент синдрома. Первичный гипокортицизм длительное время протекает в латентной форме без выраженной гиперпигментации кожи и слизистых и манифестирует ОНН у большинства пациентов в течение второго десятилетия жизни.

В дополнение к классической триаде (кандидоз, ГПТ и надпочечниковая недостаточность) у пациентов с АПС-1 могут быть другие эндокринные нарушения, в том числе аутоиммунный тиреоидит и гипергонадотропный гипогонадизм. У 10–20% больных женщин встречается первичный гипогонадизм, развивающийся в результате аутоиммунной деструкции яичников (аутоиммунный оофорит), проявляющийся клинически первичной или вторичной аменореей.

Нередко классическим синдромам сопутствуют аутоиммунные неэндокринные заболевания (аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени, кератоконъюнктивит, пернициозная анемия, мальабсорбция, алопеция и витилиго). Эти болезни могут проявляться как до возникновения основных признаков, так и после них.

Неклассическая форма АПС-1, в отличие от классической, вызвана доминантными гетерозиготными мутациями, локализованными в белке PHD1 AIRE, связывающем участки ДНК; при этом антитела к интерферону фактически не синтезируются [7].

Клинически неклассический АПС-1 отличается более поздним появлением классической триады, а также часто характеризуется возникновением синдрома Шегрена, крапивницы, дисфункции кишечника и гипоплазии эмали, которые могут сочетаться между собой.

Поскольку как классические, так и неклассические фенотипы характеризуются широким разнообразием проявлений, для подтверждения диагноза заболевания необходимо

провести комплексное и многопрофильное обследование с генотипированием.

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа (АПС-2) — гетерогенная группа заболеваний, отличающихся по распространенности и генетическому фону, а также по ассоциациям с болезнями. Манифестирует в среднем между 20 и 50 годами, при этом интервал между клиническим дебютом его отдельных компонентов может составить более 20 лет (в среднем — 7 лет). В детском возрасте встречается редко.

Причины АПС-2 до сих пор не ясны. Заболевание у взрослых встречается спорадически, однако описано немало случаев семейных форм, которые ассоциированы с гаплотипами HLA-B8, HLA-R3, HLA-DR4, HLA-DR5. В 8 раз чаще встречается у женщин. Титр антител к 21α-гидроксилазе в дебюте заболевания у многих пациентов был высоким [8].

Клинически встречаются различные варианты сочетаний аутоиммунной патологии надпочечников (болезнь Аддисона), щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса) и сахарного диабета 1 типа (СД 1 типа). Кроме того, им могут сопутствовать другие аутоиммунные эндокринные (оофорит) и неэндокринные (витилиго, пернициозная анемия) заболевания.

Основным эндокринным компонентом АПС-2 является ХНН. Примерно в 40–50% случаев вместе с ней возникают дополнительные аутоиммунные эндокринные заболевания любых эндокринных желез. Данный тип в течение первого года после манифестации симптомов ХНН остается зачастую нераспознанным, так как синдром протекает неспецифично, а дополнительное поражение других органов происходит спустя длительный промежуток времени.

В зависимости от того, какие заболевания входят в состав синдрома, АПС взрослых в настоящее время подразделяют на типы 2, 3 и 4.

Самым частым подтипом аутоиммунного полигландулярного синдрома взрослых является АПС-3 (он встречается в 40% случаев), включающий в себя СД 1 типа и аутоиммунный тиреоидит.

В отличие от АПС-2 и АПС-3, АПС-4 является очень гетерогенным и включает большое разнообразие железистых аутоиммунных заболеваний. Наиболее типичные и частые варианты АПС-4 у взрослых — синдром Шмидта (сочетание первичного гипокортицизма и гипотиреоза в исходе аутоиммунного тиреоидита) и синдром Карпентера (сочетание СД 1 типа и аутоиммунного тиреоидита).

У больных с симптомами нарушения функции 1–2 желез внутренней секреции в крови могут обнаруживаться органоспецифические антитела, в том числе и к антигенам тех органов, которые вовлечены в патологический процесс, но клинические проявления его не обнаруживаются. При микроскопическом исследовании этих органов выявляется массивная лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов. Происходит значительное замещение паренхимы органа лимфоидной тканью с последующим фиброзом и атрофией. При этом мозговой слой остается интактным. Обнаруживают цитоплазматические антитела к клеткам коры надпочечников и антитела к 21α-гидроксилазе [9].

Х-сцепленная адренолейкодистрофия (Х-АЛД, адреномиелонейропатия, болезнь Шильдера) — редкое наследственное заболевание, относящееся к группе пероксисомных болезней с Х-сцепленным рецессивным типом наследования. Обусловлено мутациями гена *ABCD1*, для которого существует более 2707 мутаций (локус Xq28). *ABCD1* кодирует трансмембранный белок ALDP — его дефект приводит к нарушению β-окисления длинноцепочечных жирных кислот и сочетанным поражениям нервной системы и надпочечников [10].

В соответствии с клиническими проявлениями заболевание подразделяют на 4 основные формы: церебральная, адреномиелонейропатия, изолированная надпочечниковая недостаточность, Х-АЛД у гетерозиготных носительниц.

Детская церебральная форма заболевания манифестирует в возрасте 7–9 лет и характеризуется гиперактивным или, наоборот, аутистическим поведением у детей, встречаются эпизоды агрессивности, снижение памяти, дефицит внимания, прогрессирующая деменция и изменение походки. Реже отмечают нарушения зрения и слуха, признаки надпочечниковой недостаточности. По мере прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, слепота, глухота, судороги, не поддающиеся антиэпилептической терапии. Смертельный исход наступает на сроке от 1 до 15 лет после дебюта заболевания.

Юношеская церебральная форма отличается от детской лишь возрастом возникновения клинических проявлений (10–21 год), в остальном симптомы похожи.

Адреномиелонейропатия — наиболее частая форма Х-АЛД у взрослых. Возраст начала болезни — от 12 до 50 лет. Гиперпигментация кожи иногда возникает еще в раннем детстве. По мере прогрессирования заболевания развивается спастический тетрапарез, нарушение всех видов чувствительности и функции тазовых органов, иногда формируется тестикулярная недостаточность. У большинства пациентов с течением времени развиваются психические нарушения в виде эмоциональных и депрессивных расстройств. Дополнительным симптомом служит облысение в раннем возрасте. Продолжительность жизни варьирует [11].

Изолированная надпочечниковая недостаточность встречается у мальчиков старше 2 лет и характеризуется срыгиванием, плохой прибавкой в массе, больные жадно пьют подсоленную воду, при этом первоначально страдает продукция глюкортикоидов, а по мере прогрессирования болезни и минералокортикоидов [12].

Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов (СИДГ) — редкая наследственная аутосомно-рецессивная форма первичной надпочечниковой недостаточности, связанная с резистентностью коры надпочечников к действию АКТГ.

СИДГ является генетически гетерогенным заболеванием, для которого установлена связь с мутациями в нескольких генах рецептора АКТГ (melanocorti-2-receptor — *MC2R*) или его вспомогательного белка *MRAP* (melanocortin-2-receptor accessory protein). Эти рецепторы находятся в корковом слое надпочечников и стимулируют выработку кортизола [13].

Описаны мутации в других генах — *NNT* (трансдегидрогеназа нуклеотида никотинамида — nicotinamide nucleotide transhydrogenase), *MCM4* (белковый комплекс поддержания мини-хромосомы — Minihromosome Maintenance protein complex), *STAR* (стероидный регуляторный белок), которые также проявляются надпочечниковой недостаточностью с дефицитом глюкокортикоидов и нормальной минералокортикоидной функцией. У 30% пациентов генетическая причина не установлена [14, 15].

При дефекте генов *MC2R* или *MRAP* заболевание манифестирует в возрасте от 2 месяцев до 16 лет и характеризуется изолированным дефицитом кортизола, который клиниче-

ски, как правило, впервые проявляется тяжелым гипогликемическим синдромом еще в неонатальном периоде.

СИДГ сопровождается частыми инфекционными заболеваниями в детском возрасте и гиперпигментацией кожи и слизистых. Вместе с тем сохраняется нормальная секреция минералокортикоидов, признаки дефицита альдостерона (сольтеряющие кризы, гипонатриемия, гиперкалиемия) отсутствуют. Прогноз при данном заболевании часто неблагоприятный.

Для других генетических вариантов характерны свои клинические особенности. Так, при дефекте гена *MCM4*, помимо дефицита глюкокортикоидов, присутствуют другие клинические компоненты синдрома: дефицит NK-клеток (цитотоксические противоопухолевые лимфоциты), задержка роста и субклинический вариант анемии Фанкони. При стертых вариантах липоидной надпочечниковой гиперплазии с гомозиготными мутациями в гене *STAR* надпочечниковая недостаточность может проявляться СИДГ с поздней манифестацией при нормальном строении половых органов и сохраненной фертильности или сопровождаться легкими вариантами нарушения формирования пола [16].

Однако остается группа детей с клинической картиной СИДГ и неустановленным генетическим дефектом.

Синдром Олгроува, или синдром «трех А», — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызываемое мутацией гена *AAAS* (синдрома ахалазии — аддисонизма — алакримии — achalasia — addisonianism — alacrima syndrome), картированного на 12-й хромосоме (12q13.13). Генный продукт *AAAS* представляет собой регуляторный белок из 546 аминокислот, который называется ALADIN (alacrima–achalasia–adrenal insufficiency neurologic disorder — неврологическое расстройство на почве алакримии, ахалазии и надпочечниковой недостаточности).

Данный ген экспрессируется во многих тканях организма, но наиболее интенсивно в надпочечниках, желудочно-кишечном тракте и мозге, что объясняет мультисистемность поражения [17].

Недавно было обнаружено еще два гена, мутация которых вызывает развитие синдрома «трех А», — *GMPPA* [18] и *TRAPPC11* [19].

Как правило, синдром характеризуется триадой признаков: алакримией, ахалазией, аддисонизмом. Некоторые авторы говорят о синдроме «четырех А» (+ вегетативные нарушения — Autonomic), также сообщается о двусиндромных (2A-syndrome), а также пятисиндромных случаях (5A-syndrome), в том числе амиотрофии [20].

Алакримия (гиполакримия) — самый ранний и постоянный признак, который возникает из-за атрофии (гипоплазии) слезных желез и часто протекает бессимптомно, но иногда может осложниться кератопатией.

Второй по частоте симптом, развивающийся до 15–16 лет, — ахалазия кардии: нарушение моторики пищевода, при котором сфинктер кардии при глотании расслабляется не полностью и перистальтика пищевода отсутствует, что ведет к функциональной обструкции его дистального отдела.

ХНН (аддисонизм) наблюдается у всех пациентов с синдромом Олгроува в связи с резистентностью рецепторов к АКТГ, при этом чаще встречается глюкокортикоидная недостаточность. Дефицит минералокортикоидов наблюдается в 10–15% случаев. Неукротимая рвота и снижение массы тела у таких больных чаще всего обусловлены ахалазией кардии и не являются признаком недостаточности минералокортикоидов. Уровни калия, натрия, активности ренина плазмы (АРП) и альдостерона в крови — в норме. Такие пациенты не нуждаются в заместительной терапии минералокортикоидами.

Обычно ХНН развивается постепенно на первом-втором десятилетии жизни на фоне других симптомов, однако иногда может манифестировать самостоятельно с развитием тяжелой гипогликемии вплоть до комы.

Неврологические проявления синдрома трех «А» многообразны, обычно развиваются гораздо позже других симптомов и прогрессируют медленно. Это могут быть синдром бульбоспинальной амиотрофии, мотосенсорная полинейропатия, нижний спастический парапарез, мозжечковая атаксия, также распространена деформация стоп по типу стопы Фридрейха. Из вегетативных нарушений — анизокория, отсутствие или вялость зрачковых реакций, ортостатическая гипотония с обмороками, нарушение сердечного ритма, гипогидроз, гипосаливация с потерей зубов [21].

Больным с подозрением на синдром Олгроува следует проводить эндокринологическое и неврологическое обследование, а также пробу Ширмера на уровень слезной продукции. Для верификации диагноза важен анализ ДНК с исследованием гена *AAAS*. При подтверждении обследуется вся семья.

Синдром Смита–Лемли–Опица — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное дефицитом 7-дегидрохолестерин-редуктазы — фермента заключительного этапа пути биосинтеза холестерола, что приводит к снижению уровня холестерина с накоплением токсичного 7-дегидрохолестерина. Указанные нарушения вызваны мутацией гена *DHCR7* (локус 11q12-13) [22].

Пренатальная УЗИ-диагностика плода с синдромом Смита–Лемли–Опица выявляет деформацию лицевой части черепа (чаще всего волчью пасть), пороки сердца, гипоспадию, полидактилию и синдактилию 2–3 пальцев ног.

При рождении внешний вид лица характеризуется узким бифронтальным диаметром, птозом, антимонголоидным разрезом глаз и коротким носом со вдавленной переносицей и открытыми вперед ноздрями. Распространена ретрогнатия. Уши зачастую низко посаженные и повернутые кзади. Шея часто короткая с избыточной кожей на затылке. У некоторых людей характерные изменения лица могут быть едва заметными, фенотипические особенности меняются с возрастом и у взрослых порой становятся трудноразличимыми [23].

Гипохолестеринемия приводит к дефициту гормонов надпочечников с развитием ХНН. Снижается как пренатальный, так и постнатальный уровень тестостерона, что ведет к формированию женского фенотипа наружных гениталий при мужском генотипе. Снижение продукции эстрогена является причиной низкого уровня эстриола в сыворотке крови матери, что может быть обнаружено при скрининге со второго триместра беременности.

Диагноз обычно ставится на основе группы характерных клинических признаков. Подтверждает его очень низкая концентрация холестерина и высокий уровень 7-дегидрохолестерина в плазме или тканях. Сообщения о низком уровне холестерина при различных случаях семейного аутизма позволяют предположить, что стериновый обмен может иметь важное значение для подгруппы пациентов с данным поведенческим синдромом [24].

Синдром IMAGe — наследственное аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией гена *CDKN1C*, картированного на 11-й хромосоме (11p15.4). ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Питание беременных женщин и кормящих матерей в перинатальном центре: субъективные и объективные оценки

Е. Н. Березкина
В. П. Новикова[1], *доктор медицинских наук, профессор*
А. Н. Завьялова, *кандидат медицинских наук*
А. В. Гостимский, *доктор медицинских наук, профессор*
А. М. Сусанина
О. В. Лисовский, *кандидат медицинских наук*
Е. А. Турганова
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, *Санкт-Петербург*

Резюме. Питание беременных и кормящих женщин в стационаре требует более внимательного отношения и, возможно, пересмотра и дополнения существующих рекомендаций. Анализ питания в акушерском физиологическом отделении выявил несоответствие фактического питания Нормам физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для беременных женщин, с дефицитностью рациона по отдельным нутриентам (витамин D, йод, цинк и железо) при нормальной энергоценности, белковом, жировом и углеводном обеспечении и превышении по ряду других нутриентов (фосфору, калию, натрию, витаминам C и B_{12}).
Ключевые слова: питание, беременные, кормящие женщины, витамины.

Nutrition for pregnant women and nursing mothers in the perinatal center: subjective and objective assessments

E. N. Berezkina, V. P. Novikova, A. N. Zavyalova, A. V. Gostimsky, A. M. Susanina, O. V. Lisovsky, E. A. Turganova
Abstract. Nutrition of pregnant and nursing women in the hospital requires more careful attitude and, possibly, revision and addition of existing recommendations. Analysis of nutrition in the obstetric physiological department revealed a discrepancy between actual nutrition and requirements for basic nutrients and energy for pregnant women, with a diet deficiency in certain nutrients (vitamin D, iodine, zinc, and iron) with normal energy, protein, fat and carbohydrate content and excess in a number of other nutrients (phosphorus, potassium, sodium, vitamins C and B_{12}).
Keywords: nutrition, pregnant, nursing women, vitamins.

Работы последних трех десятилетий доказали важность пренатального питания для роста, развития и формирования здоровья потомства в детском и взрослом возрасте [1–3]. Классические труды в этой области связывают низкую массу тела при рождении (как результат пренатального дефицита нутриентов или стресса) с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением и другими хроническими заболеваниями у взрослых [1, 4, 5]. Доказано также, что избыточное питание женщин в преконцепционный период, во время беременности и лактации и связанный с ним высокий индекс массы тела (ИМТ) вносят независимый и значительный вклад в неблагоприятные исходы для матери [6, 7], а также связаны с неблагоприятными исходами для здоровья у потомства [8–11]. Первые 1000 дней после зачатия считаются самым чувствительным периодом, который может определить здоровье человека как в детстве, так и во взрослой жизни [12, 13]. Долгосрочные эффекты внутриутробного развития часто включают изменения в биологии развития, которые частично связаны с эпигенетическими модификациями, влияющими на функции тканей и органов посредством модифицированной регуляции экспрессии генов [14, 15]. Этапы прямой передачи ресурсов между матерью и потомством через плаценту или грудное молоко наиболее чувствительны для эпигенетических воздействий [15, 16]. В свете этих теорий особый интерес общественного здравоохранения направлен на питание беременных и кормящих женщин [17, 18]. Разрабатываются национальные и международные руководящие принципы и директивные указания по их питанию, которые будут оказывать воздействие на здоровье всего населения [19–23]. В Российской Федерации питание беременных и кормящих женщин в учреждениях родовспоможения рассматривается как лечебное и регламентируется рядом нормативных документов Минздрава РФ [24–27].

[1] Контактная информация: novikova-vp@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.39.39.007

Лечебное питание входит в число основных мероприятий медицинского обслуживания пациентов, является частью комплексной терапии при лечении и реабилитации, должно отвечать современным научным разработкам и удовлетворять потребительские запросы беременных и кормящих женщин.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы изучить адекватность рациона беременных и кормящих женщин и их удовлетворенность питанием в акушерском физиологическом отделении на базе перинатального центра.

Материалы и методы исследования

Мы провели одноцентровое обсервационное исследование в отделении физиологии новорожденных Перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ. Учреждение является центром по уходу за новорожденными III уровня, который рассчитан на 116 коек; в нем оказывают помощь беременным, проживающим как в Санкт-Петербурге, так и в других регионах России.

Проведено изучение индивидуальных рационов питания в период от 1.07.2019 г. по 25.07.2019 г. и расчет содержания в потребляемой пище питательных веществ, общего объема потребляемых в сутки пищевых продуктов, содержания витаминов, макро- и микроэлементов, калорийности рациона (усредненные значения за 3 дня — 2 выходных и один будний) с помощью программы для ПК — «Индивидуальная диета», позволяющей установить содержание нутриентов в потребляемых продуктах питания. Также было осуществлено определение соответствия фактического питания с нормами физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для кормящих матерей [27].

При исследовании был проведен опрос 100 женщин с помощью оригинальной анкеты, включающей вопросы социально-демографического характера (возраст, семейное положение, образование, способ родов), основные характеристики беременных (ИМТ, наличие гестоза, хронических заболеваний, пищевой аллергии) и их детей (гестационный возраст, масса тела при рождении, длина, окружность головы, оценка по шкале Апгар), оценку способа кормления младенцев, питания женщины и ее удовлетворенности питанием.

Матери также должны были оценить предлагаемый рацион по разнообразию, вкусовым качествам, достаточности (отлично, очень хорошо, удовлетворительно, плохо, очень плохо или неприемлемо). Согласно рекомендациям ВОЗ, определение качества медицинской помощи, предложенное этой организацией, содержание взаимодействия врача и пациента и уровень его удовлетворенности могут служить основой для социально-психологического анализа качества медицинского обслуживания [28–30].

В исследование включались матери, родившие здоровых, доношенных (гестационный возраст ⩾ 37 недель) новорожденных с массой тела при рождении ⩾ 10-го процентиля для гестационного возраста. Критерии исключения включали в себя многоплодную беременность, целиакию и другие заболевания, требующие специальной элиминационной диеты, отсутствие кормления грудью. Все женщины дали свое информированное согласие перед тем, как принять участие в исследовании. Оно проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием лицензионных компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и Statistica 12.

Результаты и их обсуждение

Все исследуемые женщины до и после родов получали лечебное питание согласно номенклатуре Певзнера — диета № 15 для беременных женщин и № 4В, наиболее подходящие для кормящих матерей. Рацион беременной и кормящей женщины в перинатальном центре полностью соответствовал нормам лечебного питания согласно Приказу МЗ СССР № 333 «Об улучшении организации лечебного питания в родильных домах от 10.03.1986 г.». В настоящее время нет регламентирующих приказов по питанию беременных женщин и кормящих матерей, существуют только рекомендательные письма. Мы сравнили натуральные нормы продуктов в действующем приказе и рекомендательном письме от 2017 г. (табл.). Как следует из рекомендательного письма, необходимы дотации рациона беременных женщин и кормящих матерей как витаминно-минеральными премиксами, так и белковыми смесями. Учитывая, что контингент беременных, получающих лечение в перинатальных центрах, очень разнороден и по своей возрастной структуре, и по наличию проблем со здоровьем, крайне сложно составить единое меню, подходящее абсолютно всем женщинам. Поэтому для разных заболеваний существуют свои диетические ограничения или, наоборот, необходима дотация стандартного рациона. Именно это и учитывается в порционном требовании, предоставляемом в отдел питания из отделений клиники.

Мы проанализировали среднесуточный рацион семидневного циклического меню, предоставляемого в перинатальный центр. За среднестатистическую пациентку была взята условная женщина с нормальным нутритивным статусом, среднего роста и возраста. Анализ проведен с использованием компьютерной программы «Диета 3».

Анализ питания в акушерском физиологическом отделении выявил несоответствие фактического питания с Нормами физиологической потребности в основных пищевых веществах и энергии для беременных [27] (рис. 1).

Обращает на себя внимание дефицитность рациона беременных по отдельным нутриентам при нормальной энергоценности, белковом, жировом и углеводном обеспечении, повышенном содержании фосфора, калия, натрия, витаминов С и B_{12}. Из микроэлементов наибольшим был дефицит витамина D, йода, цинка и железа.

В рацион кормящих матерей, особенно в первые дни становления лактации, нет возможности вводить много овощей и фруктов, большинство блюд приготовлено с особой щадящей кулинарной обработкой, что отражается на микроэлементном составе рациона. Главное в питании кормящей матери в перинатальном центре соблюдается: есть не менее 5 раз в день только свежеприготовленную еду на пару или с использованием щадящей кулинарной обработки (отваривание, тушение, запекание); убрать из рациона полуфабрикаты, продукты с консервантами, красителями. Оптимален прием пищи за 30 минут до кормления грудью.

Анализ рациона кормящей матери, с учетом диетического стола, приближенного к диете № 4В по Певзнеру, представлен на рис. 2. При соблюдении норм по основным нутриентам и энергоценности выявлен дефицит витамина D, железа, цинка йода и магния.

Анализ адекватности рациона требует учета ряда обстоятельств.

1. Пребывание женщин в перинатальном центре кратковременное (средний койко-день в отделении патологии беременных составляет 5 дней, в акушерско-физиологическом отделении — 4). За такой период временные изменения в доступности питательных веществ, включая их кратковременный дефицит, испытываемый беременной, нивелируются эволюционно выработанными физиологическими гомеостатическими механизмами (концепция материнской нутритивной буферизации) и не приводят к изменению состояния младенца [31]. Длительное же соблюдение дефицитной диеты требует обязательной коррекции.

2. Предложенный рацион — не единственный источник питания госпитализированных женщин. Разрешены для передачи в отделение с позволения лечащего врача:

- фрукты свежие (яблоки, груши, бананы) — до 0,5 кг;
- сыр низкой жирности (17–33%) — не более 200 г в промышленной упаковке, со сроком годности не менее двух недель до даты конца реализации (1 пачка);
- творог низкой жирности (до 6%) — не более 200 г в промышленной упаковке со сроком годности — не менее 50% периода от даты конца реализации (1 пачка);

Таблица

Сравнение норм лечебного питания согласно действующим приказам и рекомендательным письмам

Продукты	Приказ МЗ СССР № 333 от 10.03.1986 г. [25]	Письмо Минздрава России от 24.03.2017 № 28-1/10/2-1994 [24]	
		Кормящие	Беременные
Хлеб ржано-пшеничный	150	100	100
Хлеб пшеничный	200	150	120
Крахмал картофельный	5	—	5
Мука пшеничная	18	20	20
Макаронные изделия	100	25	20
Крупы и бобовые		70	60
Картофель	300	200	150
Овощи	500	400	320
Фрукты свежие	150	200	200
Сухофрукты	20	20	20
Соки	—	—	200
Говядина 2-й категории, птица и субпродукты	200	81 + 57,5	81 + 53
Рыба, рыбопродукты и нерыбные продукты моря	100	42 (филе)	42 (филе)
Творог	60	49	49
Сыр		14	14
Яйцо	1	1/2	1/2
Кисломолочные продукты	400	200	200
Молоко		278	278
Масло сливочное	60	25	25
Масло растительное	20	15	13
Сметана	25	15	15
Сахар и кондитерские изделия	100	50 /20	50/ 20
Чай	0,3	1	1
Кофе или какао	2	3	3
Соль	10	6	5
Дрожжи	—	0,25	0,25
Смесь белково-композитная	—	20	20
Витаминно-минеральный премикс	—	50–100% от РНП	50–100% от РНП

Примечание. РНП — рекомендуемая норма потребления

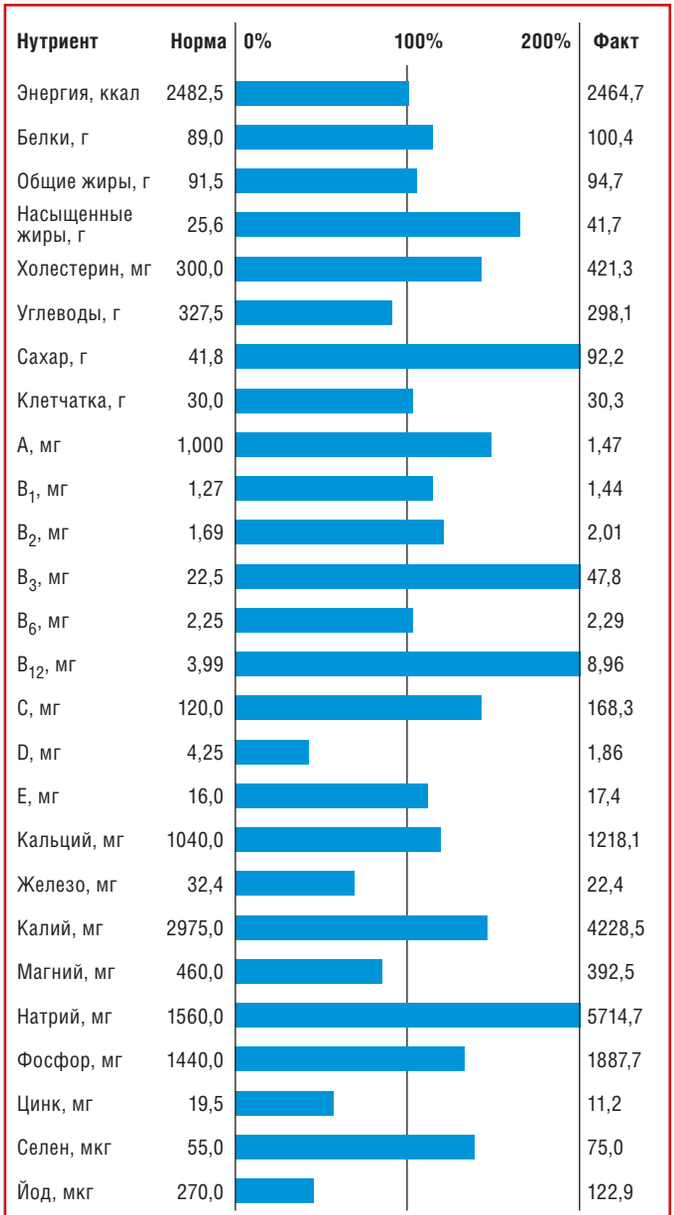


Рис. 1. **Диаграмма отклонений среднесуточного состава 7-дневного меню беременной от индивидуальной нормы**

- кисломолочные продукты низкой жирности (до 2,5%), обогащенные пробиотической флорой без наполнителя — не более 200 г в промышленной упаковке со сроком годности не менее 50% периода до даты конца реализации (1 пачка);
- сухое печенье, сушки в упаковке — не более 200 г;
- минеральная или столовая вода в промышленной упаковке — до 1,5 л.

Данный набор продуктов компенсирует дефициты основных макронутриентов и энергии, однако не ликвидирует дефицита некоторых микроэлементов. Большинство диетологов поддерживает необходимость назначения сапплементарного питания беременным и кормящим женщинам с помощью специализированных молочных продуктов, обогащенных витаминами и минералами [32–37].

Предпочтительно использовать специализированные продукты, а не просто витаминно-минеральные комплексы, так как в их составе сбалансированы белки высокого качества, растительные жиры с оптимальным соотношением линолевой и линоленовой жирных кислот, а уровень содержания витаминов и минеральных веществ умеренный (20–50% от рекомендуемой суточной потребности), что позволяет использовать их на протяжении всего периода беременности и лактации. В состав отдельных продуктов (NutriMa Фемилак) введены эссенциальные компоненты: докозагексаеновая кислота, таурин, холин, биотин, инозитол, пребиотики. Особенно нуждаются в назначении данной группы продуктов беременные с недостаточным и неадекватным питанием, страдающие хроническими заболеваниями, с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, а также при многоплодной беременности [37].

Далее был проведен анализ случаев полного или частичного отказа женщин от предоставляемого в отделении питания. Анализ показал, что 53% из них полностью употребляли больничное питание, 26% употребляли пищу избирательно и 21% женщин отказывались от больничного питания. Для уточнения оснований для таких отказов от пищи был проведен устный опрос, согласно которому выделены три основные причины:

1) медицинские противопоказания (например, ограничения в питании после операции кесарева сечения);

2) отсутствие аппетита;

3) непривычные вкусовые характеристики блюд.

Пожелания к модификации рациона (медицинская диета № 4В) со стороны пациенток акушерского физиологического отделения были следующими: увеличение кратности питания за счет позднего ужина — 26%, добавление в рацион фруктов — 10%, овощей — 7%, соли — 6%, увеличение разнообразия применяемых продуктов — 5%, количества молочной и кисломолочной продукции (4 человека), а также пожелание о возможности подачи питания к кровати (1 человек). Большинство пожеланий свидетельствует об отсутствии у половины беременных и кормящих женщин приверженности к здоровому питанию и требует разъяснительной работы врачей и медицинских сестер по этому вопросу.

Так, увеличение соли в рационе может способствовать отекам, а овощей и фруктов — несколько противоречит реабилитационному процессу после родов (с целью которого назначается диета № 4В). Повышение количества потребляемой клетчатки может спровоцировать вздутие живота, причинив женщине дискомфорт, и вызвать метеоризм (колики) у ребенка. По этой же причине не показано увеличение в рационе сладких блюд [38].

Заключение

Питание беременных и кормящих женщин в перинатальном центре соответствует рекомендациям МЗ РФ по составу продуктов, но дефицитно по макронутриентам и некоторым микронутриентам, что требует дополнительной нутриционной поддержки. Рекомендации при выписке новорожденного из учреждения родовспоможения должны включать советы по здоровому питанию матерей и сапплементарной поддержке с использованием современных специализированных обогащенных продуктов для беременных и кормящих женщин.

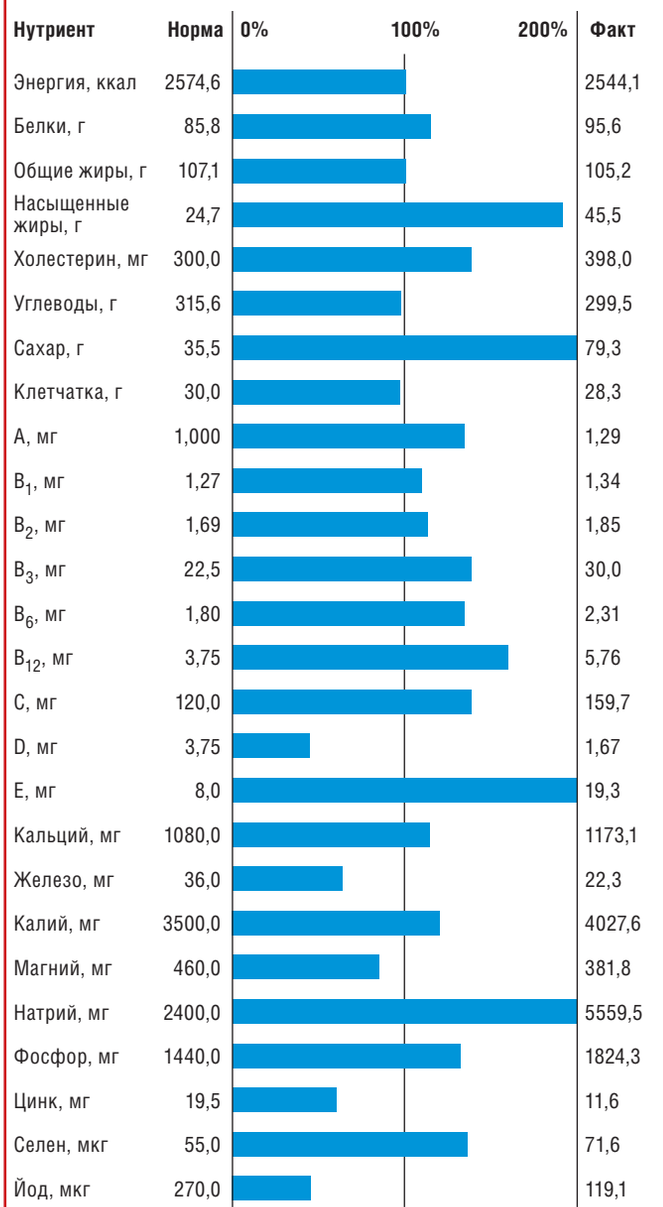


Рис. 2. **Диаграмма отклонений среднесуточного состава 7-дневного меню кормящей матери от индивидуальной нормы**

Литература

1. *Barker D. J., Godfrey K. M., Gluckman P. D.* et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life // Lancet. 1993; 341: 938–941.
2. *Бельмер С. В., Хавкин А. И., Новикова В. П., Балакирева Е. Е., Гречаный С. В., Гурова М. М., Комарова О. Н., Комиссарова М. Ю., Кочергина Т. А., Кощавцев А. Г., Николаева Н. О., Седов В. М., Токаревич К. К., Троицкая Л. А., Тюрин А. Г., Хорошинина Л. П., Щербакова М. Ю.* Пищевое поведение и пищевое программирование у детей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2015. С. 296.
3. *Иванов Д. О., Радзинский В. Е.* Программирование развития: Версии и контраверсии. Status Praesens // Педиатрия и неонатология. 2018. № 3 (50). С. 6–9.
4. *Belbasis L., Savvidou M. D., Kanu C.* et al. Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // BMC Med. 2016; 14: 147.
5. *Иванов Д. О., Петренко Ю. В., Леонова И. А.* Фетальное программирование и ожирение у детей. В сб.: Трансляционная медицина. СПб, 2015. С. 388–415.
6. *Goldstein R. F., Abell S. K., Ranasinha S., Misso M., Boyle J. A., Black M. H., Li N., Hu G., Corrado F., Rode L.*, et al. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: A systematic review and meta-analysis // JAMA. 2017; 317: 2207–2225. DOI: 10.1001/jama.2017.3635.
7. *Schmitt N. M., Nicholson W. K., Schmitt J.* The association of pregnancy and the development of obesity — Results of a systematic review and meta-analysis on the natural history of postpartum weight retention // Int. J. Obes. 2007; 31: 1642. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803655.
8. *Lindsay A. C., Greaney M. L., Wallington S. F., Mesa T., Salas C. F.* A review of early influences on physical activity and sedentary behaviors of preschool-age children in high-income countries // J. Spec. Pediatric Nurs. 2017; 22: e12182. DOI: 10.1111/jspn.12182.
9. *Reichetzeder C., Dwi Putra S. E., Li J., Hocher B.* Developmental Origins of Disease—Crisis Precipitates Change // Cell. Physiol. Biochem. 2016; 39: 919–938. DOI: 10.1159/000447801.
10. *Петренко Ю. В., Новикова В. П., Полунина А. В.* Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста // Педиатр. 2018. Т. 9. № 3. С. 24–27.
11. *Martiagina M. A., PetrenkoYu. V., Gurina O. P., Yakovlev A. V., Islamova K. F., Novikova V. P., Ivanov D. O.* Features of postnatal growth from birth to age 1 year in infants born to obese mothers // Obesity Facts. 2019. Т. 12. № S1. С. 186.
12. *Schwarzenberg S. J., Georgieff M. K.* Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health // Pediatrics. 2018; 141: e20173716.
13. Australian Institute of Health and Welfare. Australia's Mother's and Babies 2016 — In Brief. Australian Institute of Health and Welfare; Canberra, Australia: 2018.
14. *Hochberg Z., Feil R., Constancia M.* et al. Child health, developmental plasticity, and epigenetic programming // Endocr Rev. 2011; 32: 159–224.
15. *Mulligan C. J.* Early environments, stress, and the epigenetics of human health // Annu Rev Anthropol. 2016; 45: 233–249.
16. *Sabounchi N. S., Hovmand P. S., Osgood N. D., Dyck R. F., Jungheim E. S.* A novel system dynamics model of female obesity and fertility // Am. J. Public Health. 2014; 7: 1240–1246. DOI: 10.2105/AJPH.2014.301898.
17. *Маталыгина О. А.* Питание беременных и кормящих женщин. решенные и нерешенные проблемы // Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7. № 5. С. 58-70.
18. *Koletzko B., Bauer C. P., Bung P.* Nutrition in pregnancy — Practice recommendations of the Network «Healthy Start — Young Family Network» // Dtsch Med Wochenschr. 2012; 137: 1366–1372.
19. *Hill B., Skouteris H., Boyle J. A., Bailey C., Walker R., Thangaratinam S., Sundseth H., Stephenson J., Steegers E., Redman L. M., Montanaro C., Lim S., Jorgensen L., Jack B., Borges A. L. V., Bergmeier H. J., Baxter J. B., Harrison C. L., Teede H. J.* Health in Preconception, Pregnancy and Postpartum Global Alliance: International Network Pregnancy Priorities for the Prevention of Maternal Obesity and Related Pregnancy and Long-Term Complications // J Clin Med. 2020, Mar 18; 9 (3). Pii: E822. DOI: 10.3390/jcm9030822.
20. World Health Organization Regional Office for Europe . Copenhagen, Denmark: WHO Regional Office for Europe; 2016. Good maternal Nutrition. The best Start in Life.
21. Nutrition Working Group. O'Connor D. L., Blake J., Bell R. Canadian Consensus on Female Nutrition: Adolescence, Reproduction, Menopause, and Beyond // J Obstet Gynaecol Can. 2016; 38: 508–505.
22. *Koletzko B., Cremer M., Flothkötter M., Graf C., Hauner H., Hellmers C., Kersting M., Krawinkel M., Przyrembel H., Röbl-Mathieu M., Schiffner U., Vetter K., Weißenborn A., Wöckel A.* Diet and Lifestyle Before and During Pregnancy — Practical Recommendations of the Germany-wide Healthy Start — Young Family Network // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2018, Dec; 78 (12): 1262–1282. DOI: 10.1055/a-0713-1058.
23. *Koletzko B., Godfrey K. M., Poston L., Szajewska H., van Goudoever J. B., de Waard M., Brands B., Grivell R. M., Deussen A. R., Dodd J. M., Patro-Golab B., Zalewski B. M.,* EarlyNutrition Project Systematic Review Group, Alberdi G., Buonocore G., Campoy C., Demmelmair H., Desoye G., Diaz Gomez M., Escribano J., Geraghty A., Gil A., Hanson M., Inskip H. M., Larque E., Lassel T., Luque V., Mader S., Manios Y., Mearin L. M., Oddy W. H., Reynolds R. M., Rueda R., Sherry C., Socha P., Taylor P., Van der Beek E. M., Weber M., Crespo-Escobar P., Gutser M., Kouwenhoven S. M. P., Calvo-Lerma J., Veldhorst M. Nutrition during pregnancy, lactation, and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: theEarlyNutrition Project recommendations // Ann NutrMetab. Author manuscript; available in PMC 2019 Jul 23. Published in final edited form as Ann Nutr Metab. 2019; 74 (2): 93–106. DOI: 10.1159/000496471.
24. Письмо Минздрава России от 24.03.2017 № 28-1/10/2-1994 О направлении методических рекомендаций Рекомендуемые нормы лечебного питания (среднесуточные наборы основных пищевых продуктов) для беременных и кормящих женщин в родильных домах (отделениях) и детей различных возрастных групп в детских больницах (отделениях) Российской Федерации. Методические рекомендации разработали: к.м.н. Е. А. Пырьева, д.м.н. проф. А. В. Погожева, д.м.н. Х. Х. Шарафетдинов.

25. Приказ Минздрава СССР от 10 марта 1986 г. № 333 «Об улучшении организации лечебного питания в родильных домах (отделениях) и детских больницах (отделениях)».
26. Приказ Минздрава РФ от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями) // Система ГАРАНТ: http://base.garant.ru/ 12132439/#ixzz6JYiQKX5P.
27. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ № 395н от 21 июня 2013 г. «Об утверждении норм лечебного питания».
28. *Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., Ильин А. Г.* Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы // Рос. педиатр. журн. 2013. (5): 4-14.
29. *Гурьева Н. А., Орел В. И., Попова О. В, Орел О. В.* Оперативный контроль качества организации медицинской помощи // Педиатр. 2012. Т. 3. № 1. С. 41–44.
30. *Дьяченко Т. С., Грибина Л. Н., Девляшова О. Ф.* Мнение родителей о работе педиатрических амбулаторно-поликлинических организаций как важный критерий оценки качества медицинской помощи детскому населению // Педиатр. 2017. Т. 8. № 2. С. 50–55. DOI: 10.17816/PED8250-55.
31. *Thayer Z. M., Rutherford J., Kuzawa C. W.* The Maternal Nutritional Buffering Model: an evolutionary framework for pregnancy nutritional intervention // Evol Med Public Health. 2020; 2020 (1): 14–27. Published online 2020 Jan 21. DOI: 10.1093/emph/eoz037.
32. *Боровик Т. Э., Скворцова В. А., Яцык Г. В., Беляева И. А., Лукоянова О. Л., Семенова Н. Н., Терзян Э. О.* Оптимизация питания кормящих матерей специализированными молочными продуктами // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 5. С: 111–116.
33. *Лукоянова О. Л., Боровик Т. Э., Батурин А. К., Старовойтов М. Л., Лебедева У. М.* Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации. Вопросы современной педиатрии. 2016, 15 (6). С. 33–37.
34. *Коденцова В. М., Гмошинская М. В., Вржесинская О. А.* Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015. 3. С. 73–96.
35. *Шилина Н. М., Гмошинская М. В., Пырьева Е. А., Ларионова З. Г., Бочарова Т. И., Димитриева С. А.* Анализ частоты потребления продуктов питания беременными и кормящими женщинами в зависимости от их нутритивного статуса. В сб.: Актуальные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. 2017. С. 270–274.
36. *Гмошинская М. В., Алешина И. В.* Система подготовки беременных женщин к полноценной и длительной лактации // Фарматека. 2020. Т. 27. № 1. С. 55–58.
37. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (4-е изд., перераб. и доп.). М., 2019.
38. *Иванов Д. О., Богданова Н. М.* Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у новорожденных. В сб.: Пищевая непереносимость у детей. Современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии. 2018. С. 97–145.

Роль макро- и микроэлементов в развитии преждевременных родов

Н. Я. Абдуллаева[1]
Н. М.-Н. Камилова, *доктор медицинских наук, профессор*
Азербайджанский медицинский университет, *Баку*

Резюме. С целью установления зависимости угрозы развития преждевременных родов у беременных от концентрации макро- и микроэлементов был проведен сравнительный анализ в крови 92 беременных женщин в возрасте от 19 до 37 лет и после лечения. Количественный элементный анализ сыворотки крови выполнен для пяти элементов: Ca, Fe, K, Na, Se методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (спектрометр ICP MS 7700e, Intertech. Corp., USA). Проведенный анализ содержания макро- и микроэлементов выявил, что на течение беременности, родов и перинатального периода немаловажное влияние имеет нарушение их количества. Отмечена достоверно значимая зависимость развития преждевременных родов от баланса макро- и микроэлементов.
Ключевые слова: преждевременные роды, макроэлементы, микроэлементы, анализ крови.

The role of macro- and microelements in the development of premature birth

N. Ya. Abdullaeva, N. M.-N. Kamilova
Abstract. In order to reveal the dependence of the threat of premature birth in pregnant women on the concentration of macro- and microelements, a comparative analysis was performed in the blood of 92 pregnant women aged 19 to 37 before and after treatment. A quantitative elemental analysis of blood serum was performed for 5 elements: Ca, Fe, K, Na, Se by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP MS 7700e, Intertech. Corp., USA). Content analysis macro- and microelements revealed that during pregnancy, childbirth and the perinatal period, a violation of their quantity is of big importance. An authentically significant dependence of the development of preterm labor on the balance of macro- and micronutrients was noted.
Keywords: premature birth, macrocells, microelements, blood test.

Проблема преждевременных родов на сегодняшний день достаточно остро стоит практически во всех странах мира. За последнее десятилетие количество преждевременных родов (ПР) не только не уменьшилось, но и имеет тенденцию к увеличению во всем мире. По оценкам ВОЗ показатель ПР варьирует от 5% до 18% от числа родившихся детей, т. е. 15 млн новорожденных по всему миру ежегодно рождаются преждевременно. Из них 3,1 млн (около 35%) в результате осложнений от ПР умирают в возрасте до 5 лет [1, 2].

Преждевременные роды представляют собой синдром, который может быть обусловлен самыми разными этиологическими факторами, такими как инфекционно-воспалительный процесс, перерастяжение матки, иммунные и эндокринные факторы, структурные аномалии шейки матки, тромбофилии различного генеза. В 70–80% случаев достоверно установить причину досрочных родов не удается [3–6].

В XX веке цивилизация впервые столкнулась с глобальными переменами. Сегодня, в условиях техногенного загрязнения окружающей среды, воздействие неблагоприятных факторов выходит на одно из первых мест. Стойкое загрязнение воздуха, воды, почвы не может не отразиться на организме человека и не затронуть наиболее уязвимую из сфер жизнедеятельности — репродуктивную. Беременность — динамичный и изменчивый во времени процесс, так что потребности систем «мать–плод» и «мать–плацента–плод» в эссенциальных микронутриентах (витаминах, макро- и микроэлементах, витаминоподобных веществах) изменяются в зависимости от срока гестации [6, 7]. Сложившаяся догматическая точка зрения о «скачкообразном» возрастании потребности беременной и плода абсолютно во всех микронутриентах в последние годы существенно пересматривается. Показано, что в условиях загрязнения окружающей среды нормальное течение беременности и родов имеет место лишь у 20% женщин, у большинства же выявляются различные патологические состояния.

В связи с этим актуальна оценка частоты патологии, возникающей до и во время беременности и родов, в районах с напряженной или критической экологической ситуацией. Причинами таких патологических состояний в данном случае могут быть как дефицит жизненно необходимых веществ, так и избыток эссенциальных микроэлементов. Безусловно, решающим в развитии дисмикроэлементозов является воздействие на организм матери химических токсикантов, загрязняющих окружающую среду [8–10].

[1] Контактная информация: nigar65@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.91.93.008

До последнего времени при изучении взаимодействия макро- и микроэлементов, участвующих в метаболизме организма беременной, специалисты справедливо выделяли избыток или недостаток определенного микронутриента, поддерживающего гемостаз системы «мать–плод» [11, 12]. Но на современном этапе исследователи при изучении воздействия неблагоприятных экзогенных факторов на организм человека все чаще опираются на сложнейшее взаимодействие комплекса макро- и микроэлементов, определяющих баланс экологического состояния организма беременной и плода.

Целью настоящего исследования было выявить влияние железа, селена, цинка, меди, калия и натрия в сыворотке крови беременных на течение гестации и родовой процесс.

Материалы и методы исследования

С целью повышения точности диагностики преждевременных родов у 92 беременных проведено изучение прогностической значимости макро- и микроэлементов.

Критерии включения: беременные с самопроизвольными выкидышами и преждевременными родами неясной этиологии в анамнезе, с угрозой развития преждевременных родов в 14–16 недель.

Критерии исключения: беременные с истмико-цервикальной недостаточностью, врожденными пороками развития плода, воспалительными процессами женских половых органов, эндокринными нарушениями.

Обследуемые группы были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, семейному положению, акушерскому и гинекологическому анамнезу.

В процессе исследования была проанализирована связь между уровнем определенных макро- и микроэлементов и течением гестации и родов у обследуемых беременных. Для выявления значимости определенных макро- и микроэлементов нами проведен анализ с построением ROC-кривой.

В терминологии ROC-анализа первые называются истинно положительным, вторые — ложноотрицательным множеством. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьируя который мы будем получать то или иное разделение на два класса. Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (cut-off value).

При анализе ROC-кривых придерживаются следующего принципа: чем ближе к левому верхнему углу координатной сетки расположена кривая, тем выше информативность исследуемого метода диагностики или лучше качество системы отображения данных. Если кривая прилежит к диагонали (или совпадает с ней), то информативность метода ничтожна. Необходимо отметить, что в качестве

Таблица

Особенности течения родов, осложнения и оперативные вмешательства у наблюдавшихся беременных

Осложнения и вмешательство в родах	Число обследуемых				Достоверность p
	Основная группа		Группа сравнения		
	Абс. (n = 62)	%	Абс. (n = 30)	%	
Роды в срок	48	77,42 ± 5,31	10	33,33 ± 8,61	< 0,001
Преждевременные роды 22–27 недель 28–33 недель 34–37 недель	14 3 4 10	22,58 ± 5,31 4,84 ± 2,73 6,45 ± 3,12 16,13 ± 4,67	20 7 6 5	66,67 ± 8,61 23,33 ± 7,72 20 ± 7,30 16,67 ± 6,80	< 0,001 < 0,01 < 0,05
Несвоевременное излитие околоплодных вод	11	17,74 ± 4,85	8	26,67 ± 8,07	> 0,05
Слабость родовой деятельности	2	3,22 ± 2,24	3	10 ± 5,48	> 0,05
Гормонально-медикаментозная стимуляция родовой деятельности	3	4,84 ± 2,73	5	16,67 ± 6,80	> 0,05
Ручная ревизия полости матки	2	3,22 ± 2,24	4	13,33 ± 6,21	> 0,05
Кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде	2	3,22 ± 2,24	5	16,67 ± 6,80	< 0,05
Родовые травмы	1	1,61 ± 1,60	4	13,33 ± 6,21	< 0,05
Перинео- и эпизиотомия	—	—	2	6,67 ± 4,55	
Кесарево сечение	14	22,58 ± 5,31	20	66,67 ± 8,61	< 0,001
Роды: в головном предлежании в тазовом предлежании	 49 13	 79, 03 ± 5,17 20,97 ± 5,17	 7 23	 23,33 ± 7,72 76,67 ± 7,72	 < 0,001 < 0,001

истинно положительных решений может выступать критерий «чувствительность», а в качестве ложноположительных — критерий «1 – специфичность».

Чувствительность (Sensitivity) — это и есть доля истинно положительных случаев.

Специфичность (Specificity) — доля истинно отрицательных случаев.

Модель с высокой чувствительностью часто дает истинный результат при наличии положительного исхода (обнаруживает положительные примеры). Наоборот, модель с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает отрицательные примеры).

Для каждого значения порога отсечения, которое меняется от 0 до 1 с шагом dx (например, 0,01), рассчитываются значения чувствительности Se и специфичности Sp. Строится график зависимости: по оси Y откладывается чувствительность Se, по оси X — 100% — Sp (сто процентов минус специфичность).

Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% или 1,0 (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных примеров равна нулю. Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т. е. полной неразличимости двух классов.

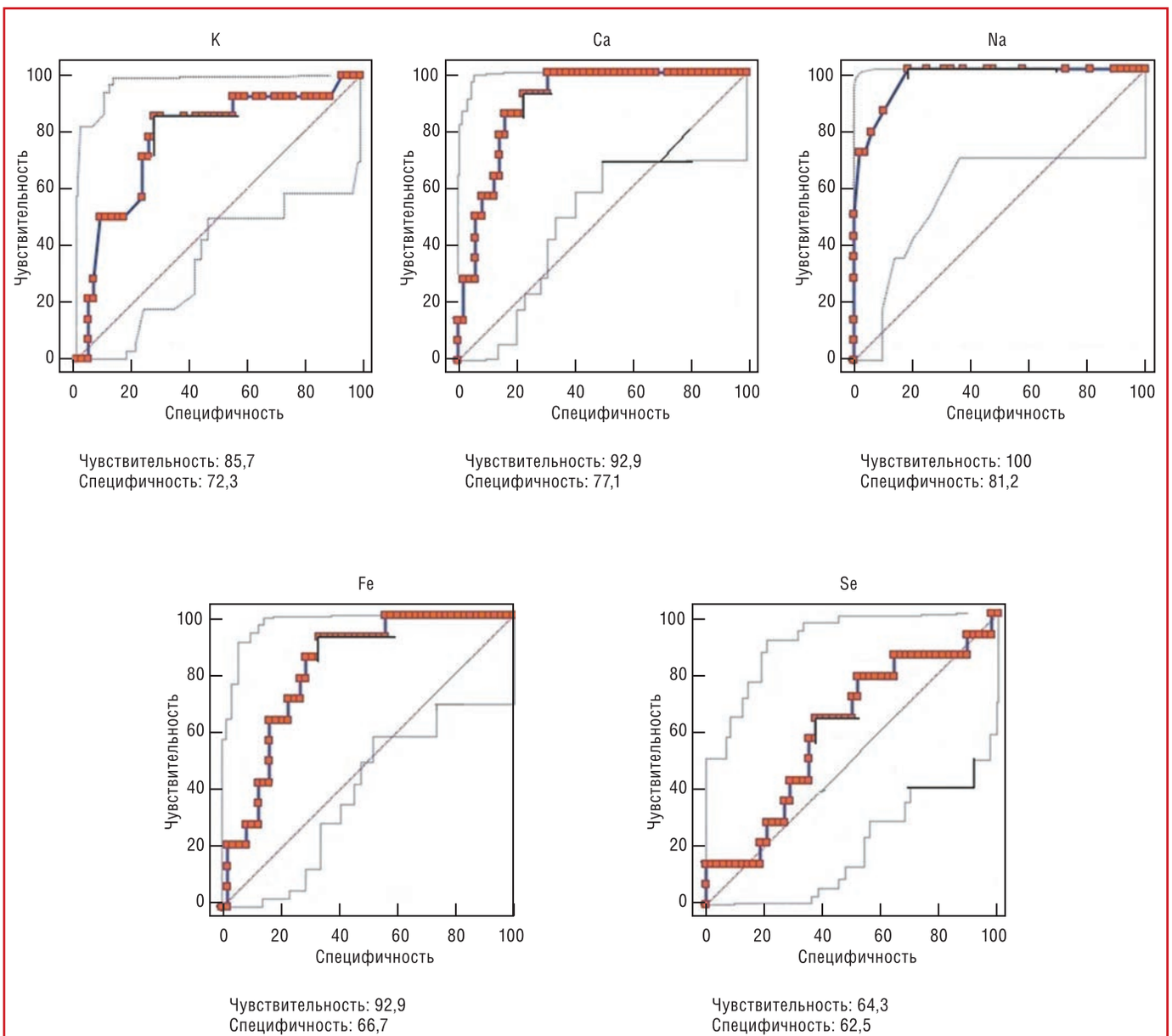


Рис. **ROC-кривая для оценки диагностической эффективности значимости макро- и микроэлементов в течение беременности и родов**

При визуальной оценке ROC-кривых расположение их относительно друг друга указывает на их сравнительную эффективность. Кривая, расположенная выше и левее, свидетельствует о большей предсказательной способности модели. Количественный элементный анализ сыворотки крови выполнен для 5 элементов: Ca, Fe, K, Na, Se, — методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (спектрометр ICP MS 7700e, Intertech. Corp., USA).

Для контроля правильности результатов анализа использовали метод варьирования навески. Определяли среднее количество, ошибку среднего, среднее квадратичное отклонение, доверительный интервал. За достоверность различий принимали значение $p < 0,05$ (по t-критерию Стьюдента), вероятность различий составляла 95% и более.

Результаты и обсуждение

Роды в срок произошли у 48 (77,42 ± 5,31) женщин основной группы и у 10 (33,33 ± 8,61) в группе сравнения; у 14 (22,58 ± 5,31) — в основной и у 20 (66,67 ± 8,61) в группе сравнения закончились преждевременно. В головном предлежании роды имели место у 49 (79,03 ± 5,17) беременных основной группы и у 7 (23,33 ± 7,72) в группе сравнения, у 13 (20,97 ± 5,17%) женщин в основной группе и 23 (76,67 ± 7,72%) в группе сравнения — в тазовом. У 14 (22,58 ± 5,31%) женщин в основной группе и у 20 (66,67 ± 8,61%) женщин группы сравнения роды были закончены путем операции кесарева сечения, из них у 2 (3,2%) женщин основной группы и 1 (3,3%) группы сравнения операции произошли в плановом порядке, 8 (12,9%) женщин основной группы и 19 (63,3%) группы сравнения — по ургентным показаниям: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты встречалась у 1 (1,6%) женщины в основной группе и 3 (10%) группы сравнения, слабость родовой деятельности встречалась у 2 (3,2%) женщин основной группы и 3 (10%) группы сравнения, острая внутриутробная гипоксия плода в основной группе — у 5 (8,1%) женщин и 13 (43,3%) группы сравнения (табл.).

Для выявления связи между изучаемыми макро- и микроэлементами нами были построены ROC-кривые, показывающие их роль в прогнозировании преждевременных родов. Содержание K, Ca, Na, Fe с высокой чувствительностью позволяют учитывать данные макроэлементы в прогнозировании и построении диагностической модели. Особенно следует отметить Na, Ca. Для натрия с критерием > 149 чувствительность составила 100, специфичность — 81,2, кальций характеризовался следующими показателями: чувствительность — 92,9, специфичность — 77,1, критерий > 5,4729. Как видно из приведенного рисунка, при построении диагностической модели Se не является элементом, содержание которого дает необходимую информацию для прогнозирования, что демонстрирует значение чувствительности — 64,3 и специфичности — 62,5, критерий > 0,7643. ROC-кривая проходит по диагонали, что соответствует низкой информативности содержания элемента Se в диагностике и прогнозировании (рис.).

Заключение

В группу риска развития преждевременных родов следует относить женщин, у которых наряду с общепринятыми факторами риска — наличие ПР в анамнезе, имеющих инфекционные заболевания цервиковагинального тракта, мочевыделительной системы, с угрозой прерывания беременности в процессе гестации, фетоплацентарная недостаточность и др., наблюдается количественный и качественный дисбаланс макро- и микроэлементов. С целью диагностики преждевременных родов в сыворотке крови женщин необходимо изучение в динамике содержания макро- и микроэлементов, в частности, K, Ca, Na, Fe, Se.

Литература

1. *Мартыненко П. Г., Волков В. Г., Хромушин В. А.* Прогнозирование преждевременных родов: результаты алгебраического моделирования на основе конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. 2009. Т. 16, № 1. С. 210–213.
2. *Радзинский В. Е., Костин И. Н.* Преждевременные роды // Акушерство и гинекология. 2009. № 4. С. 16–18.
3. *Паньшина М. В., Волков В. Г., Хадарцева К. А.* Опыт профилактики гестоза // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 4, с. 141–142.
4. *Danti L., Zonca M., Barbetti L., Lojacono A.* et al. Prophylactic oral nifedipine to reduce preterm delivery: a randomized controlled trial in women at high risk // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2014. Vol. 93. P. 802–808.
5. *Mackeen A. D., Seibel-Seamon J., Muhammad J., Baxter J. K.* et al. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes (Review) // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Issue 2. Article ID CD007062. DOI: 10.1002/14651858. CD007062.pub3.
6. *Nelson D., Hanlon A., Nachamkin I., Haggerty C.* et al. Early pregnancy changes in bacterial vaginosis-associated bacteria and preterm delivery // Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2014. Vol. 28. P. 88–96.
7. *Мартыненко П. Г., Волков В. Г.* Прогнозирование преждевременных родов на основе выявления наиболее значимых факторов риска // Акушерство и гинекология. 2012. № 1. С. 104–107.
8. *Мартыненко П. Г., Волков В. Г., Заикина Ф. Я., Кузьмина И. В., Логинова Т. А.* Новые аспекы профилактики преждевременных родов среди пациенток, имеющих симптомы угрозы прерывания беременности // Вестник новых медицинских технологий, 2010, т. 17, № 4, с. 151–153.
9. *Мартыненко П. Г., Волков В. Г., Хромушин В. А., Черепенко О. В.* Медико-социальные факторы, ассоциированные с преждевременным рождением в Тульской области // Вестник новых медицинских технологий. 2008. Т. 15, № 3, с. 191–192.
10. *Abraham C., Mierowitz N., Kohn N.* Labor induction for premature rupture of membranes using vaginal misoprostol versus dinoprostone vaginal insert // Am. J. Perinatol. 2014. Vol. 31. P. 181–186.
11. *Bergenhenegouwen L. A., Meertens L. J. E., Schaaf J., Nijhuis J. G.* et al. Vaginal delivery versus caesarean section in preterm breech delivery: a systematic review // Eur. J. Obstet. Gynecol. 2013. URL: http://dx.doi.org/10.1016/j. ejogrb.2013.10.017.
12. *Passini R. Jr., Cecatti J. G., Lajos G. J., Tedesco R. P., Nomura M. L.,* et al. Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth (EMIP): Prevalence and Factors Associated with Spontaneous Preterm Birth // PLoS ONE. 2014. 9 (10): e109069.

Оценка приверженности диетическим ограничениям фосфатов в коррекции гиперфосфатемии у диализных больных

В. С. Соснина[1]
С. В. Мальчикова, *доктор медицинских наук, профессор*
ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, *Киров*

Резюме. Оценена приверженность к низкофосфатной диете в повседневной жизни диализных больных. В исследование включено 102 пациента, находящихся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. По данным анкетирования проведен анализ соблюдения низкофосфатной диеты пациентами. Выявлены основные причины несоблюдения низкофосфатной диеты пациентами. Установлено, что пациенты, находящиеся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом, не соблюдают низкофосфатную диету в полном объеме.
Ключевые слова: хронические заболевания почек, хроническая почечная недостаточность, минерально-костные нарушения, заместительная почечная терапия, низкофосфатная диета.

Assessment of adherence to dietary phosphate restrictions in the correction of hyperphosphatemia in dialysis patients

V. S. Sosnina, S. V. Malchikova
Abstract. The adherence to a low-phosphate diet in the daily life of dialysis patients was evaluated. The study included 102 patients on renal replacement therapy with programmed hemodialysis. According to the survey, analysis of adherence to a low-phosphate diet by patients was performed. The main causes of non-compliance of patients with low phosphate diets were identified. It was revealed that patients on renal replacement therapy with programmed hemodialysis do not stick to the low-phosphate diet to full extent.
Keywords: chronic kidney diseases, chronic renal failure, mineral-bone disorders, renal replacement therapy, low phosphate diet.

Нарушения минерального и костного метаболизма широко распространены у больных с хроническими заболеваниями почек (ХЗП). Большой объем данных указывает на то, что эти нарушения ассоциируются с увеличением заболеваемости и смертности [1].

Эта патология значимо ухудшает прогноз и встречается практически у всех больных в терминальной стадии. При хронической почечной недостаточности нарушаются все звенья регуляции фосфорно-кальциевого обмена, что в итоге вызывает не только минеральные, но и костные изменения и отложение депозитов фосфата кальция в различных органах и тканях. Максимальной выраженности минерально-костные нарушения достигают у больных на заместительной почечной терапии [2].

Важнейшей задачей терапии у пациентов на диализе является коррекция гиперфосфатемии. Фосфор в крови представлен двумя фракциями: органический (70%), содержащийся в эритроцитах, и неорганический фосфат (Pi), 80% которого при нормальных значениях pH представляет собой двухвалентный фосфат, а 20% — одновалентный. Не связанная с белком фильтруемая фракция Pi (85%) выводится из организма почками. Снижение скорости клубочковой фильтрации вызывает задержку Pi в организме и развитие гиперфосфатемии [2]. Также повышенная секреция паратиреоидного гормона (ПТГ) на фоне гипокальциемии приводит к стимуляции остеокластов, в результате чего высвобождается кальций и фосфор из кости во внеклеточную жидкость и дополнительно возрастает сывороточная концентрация фосфора.

Гиперфосфатемия — важное и почти неизбежное следствие выраженного снижения функции почек. Хотя проспективных исследований, демонстрирующих достоверное влияние снижения фосфатов на исходы лечения, не проводилось, эпидемиологические данные с очевидностью указывают на то, что превышение рекомендуемого уровня фосфатов в крови ассоциировано с повышенной заболеваемостью и летальностью. В большинстве крупных обсервационных исследований возрастание рисков начиналось при уровне фосфора, превышающем 1,6–1,8 ммоль/л [3]. Например, в исследовании G. Block у 40 538 американцев, находящихся на лечении гемодиализом, выявлена U-образная связь между исходным уровнем фосфора в сыворотке крови и риском смерти от любых причин. Увеличение уровня фосфора в сыворотке крови на 1 мг/дл сопровождалось повышением риска смерти от сердечно-сосудистых и любых других причин на 9% и 4% соответственно [4].

Самое серьезное осложнение гиперфосфатемии — кальцификация сосудов и сердца. Кальцификация сосудов

[1] Контактная информация: sosninavs@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.49.74.009

может происходить в области как внутренней, так и средней (мышечной) оболочки артерий. В первом случае она способствует ускоренному развитию атеросклеротического процесса, который лежит в основе развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта. Во втором случае кальцификация повышает ригидность стенок артерий, вызывает увеличение скорости пульсовой волны и пульсового давления и в конечном итоге приводит к гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности, а также способствует развитию коронарной недостаточности [3].

Доступные доказательства подтверждают зависимость между отклонениями уровня сывороточного фосфора в большую или меньшую сторону от границ нормального диапазона и неблагоприятными исходами, включая смертность. Следовательно, необходимо предупреждать гиперфосфатемию и поддерживать уровень фосфора сыворотки крови в пределах нормы [1].

Коррекция гиперфосфатемии требует, как правило, использования трех методов: ограничения фосфатов, интенсификации диализа, применения фосфат-связывающих препаратов [2].

Выбору продуктов питания с меньшим содержанием фосфатов следует уделить первостепенное внимание (табл.). Основные источники фосфатов — мясо, колбасные изделия, полуфабрикаты, молочные продукты (особенно молоко, сыр), бобовые, цельнозерновой хлеб. Кроме того, замороженные рыба, мясо, птица перед заморозкой обрабатываются фосфорными добавками для предотвращения потери белка при размораживании. Также фосфатов много в выпечке. Из напитков — больше всего фосфатов в коле. Еще одним существенным источником поступления фосфора в организм являются пищевые добавки, содержащие фосфаты, которые придают пище дополнительные вкусовые качества, сохраняют ее свежесть в течение длительного времени и включаются в состав самых разнообразных ежедневно потребляемых продуктов [10]. Однако у больных с ХЗП, получающих диализное лечение, необходимо ограничивать потребление фосфора, в то же время сохраняя адекватное потребление белка, что на практике очень непросто. Ввиду этого ограничения уровень потребляемого фосфора должен быть настолько низким, насколько это возможно при адекватном потреблении белка. Приемлемого уровня фосфора можно достичь, если на каждый 1 грамм потребляемого белка будет приходиться 10–12 мг фосфата. Среднее же количество фосфора на грамм белка варьирует от 12 до 16 мг. Поэтому, чтобы значимо ограничивать фосфор, следует рекомендовать источники белка с наименьшим количеством фосфора [1]. Так, например, фрукты и овощи содержат следы фосфатов. В таблице приведены примеры продуктов для включения в низкофосфатную диету.

Эффективность диетического ограничения фосфатов для контроля гиперфосфатемии при ХЗП была проанализирована в 19 исследованиях, включавших в общей сложности 2476 больных. Несмотря на относительно большое количество проспективных рандомизированных исследований, оценивающих ограничение фосфора в диете, в большинстве из них использовались диеты с ограничением белка и лишь косвенно ограничивалось потребление фосфора. Большая часть данных трудна для интерпретации также и потому, что в большинстве сообщений представлен анализ на основании «предписанной диеты», а не реально «потребляемой диеты» [1].

Таблица

Содержание белка и фосфора в продуктах на 100 г

Продукт	Белки, г	Фосфор, мг
Маргарин молочный столовый	0,3	7
Масло растительное подсолнечное	0	2
Свинина беконная	17,0	182
Грудинка сырокопченая	8,9	143
Свинина тушеная	14,9	160
Говядина тушеная	16,8	178
Гусь 1-й категории	15,2	165
Курица отварная	22,6	156
Утка 1-й категории	15,8	136
Яичный белок (жидкий)	11,1	27
Йогурт (6% жирности)	5,0	92
Кефир (2,5% жирности)	2,9	90
Молоко коровье цельное пастеризованное (3,2% жирности)	2,9	90
Сметана (20% жирности)	2,5	60
Груша	0,4	16
Яблоко	0,4	11
Баклажаны	1,2	24
Кабачки	0,6	12
Капуста белокочанная	1,8	31
Картофель	2,0	58
Морковь	1,3	55
Огурцы	0,8	42
Перец	1,3	16
Томаты	1,1	26
Тыква	1,0	25
Грибы белые свежие	3,7	89
Опята свежие	2,2	45
Рисовая каша	2,4	51
Хлеб ржаной	4,9	92

Это определило цель нашего исследования: оценить приверженность к низкофосфатной диете в повседневной жизни диализных больных.

Материалы и методы исследования

Представлены результаты обследования 102 пациентов в возрасте от 31 года до 80 лет. Из них 61 (59,8%) женщина и 41 (40,2%) мужчина. Средний возраст составил 60,5 [49,0; 67,0] лет. Средняя продолжительность диализной терапии — 12,0 [7,0; 17,0] месяцев. Гемодиализ проводился по стандартной схеме.

Критерии включения: пациенты, находящиеся на заместительной почечной терапии программным гемодиализом. Критерии исключения: пациенты, получающие терапию программным гемодиализом более 12 часов в неделю; нерегулярность посещения процедур гемодиализа пациентами, беременность, отказ пациента заполнять анкету.

Все больные, участвующие в исследовании, прослушали курс лекций «Минерально-костные нарушения у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии,

и возможности низкофосфатной диеты в качестве первого метода коррекции гиперфосфатемии». Также с пациентами регулярно проводились беседы лечащими врачами о необходимости соблюдения диеты с ограничением продуктов с высоким содержанием фосфора при гиперфосфатемии.

Для данного исследования была составлена анкета. Все пациенты, участвующие в исследовании, самостоятельно заполнили эту анкету. Один из вопросов анкетирования — соблюдение низкофосфатной диеты в течение последних трех месяцев. Больным предлагалось выбрать ответ: соблюдал — не соблюдал. При несоблюдении низкофосфатной диеты пациенты указывали соответствующие причины. Также у каждого из них оценивалась терапия фосфат-связывающими препаратами.

Для статистических подсчетов использовали программу Statistica 10.0 for Windows. Для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения по Колмогорову–Смирнову и Шапиро–Уилку. Выявлен непараметрический характер распределения, средние значения представляли в виде медианы (M_e) и интерквартильного интервала (ИИ) между верхним и нижним квартилем. Качественные признаки представлены относительными величинами (%). Для сравнения качественных параметров использовали критерий χ^2, различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Среднее содержание фосфора в крови больных на гемодиализе составило 1,44 [1,12; 1,73]. Согласно полученным данным, у 45 (44,1%) обследуемых пациентов наблюдается гиперфосфатемия, у 51 (50%) — уровень фосфора находится в целевом диапазоне и у 6 (5,9%) выявлено снижение уровня фосфора. На рис. 1 представлено распределение пациентов в зависимости от фосфатемии.

Результаты международного исследования, проводившегося в 2005 г. в репрезентативных выборках диализных пациентов в 7 странах (Франции, Германии, Италии, Японии, Испании, Великобритании и США), свидетельствуют о сопоставимой распространенности гиперфосфатемии в странах Европы (49,4%) и Японии (53,6%) [2].

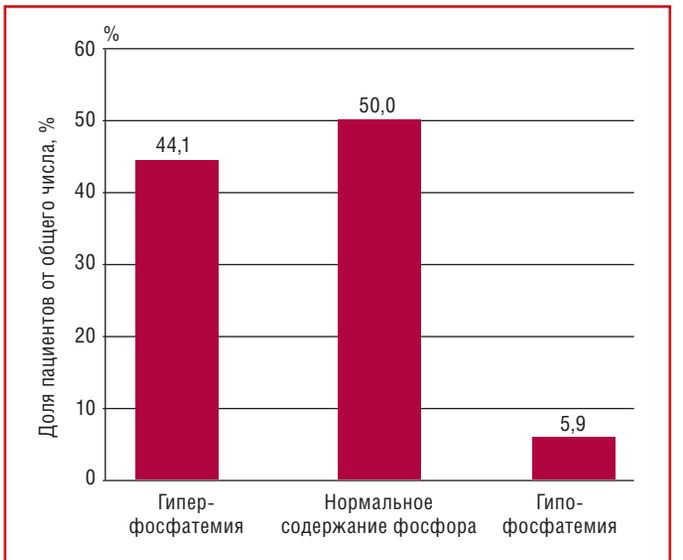
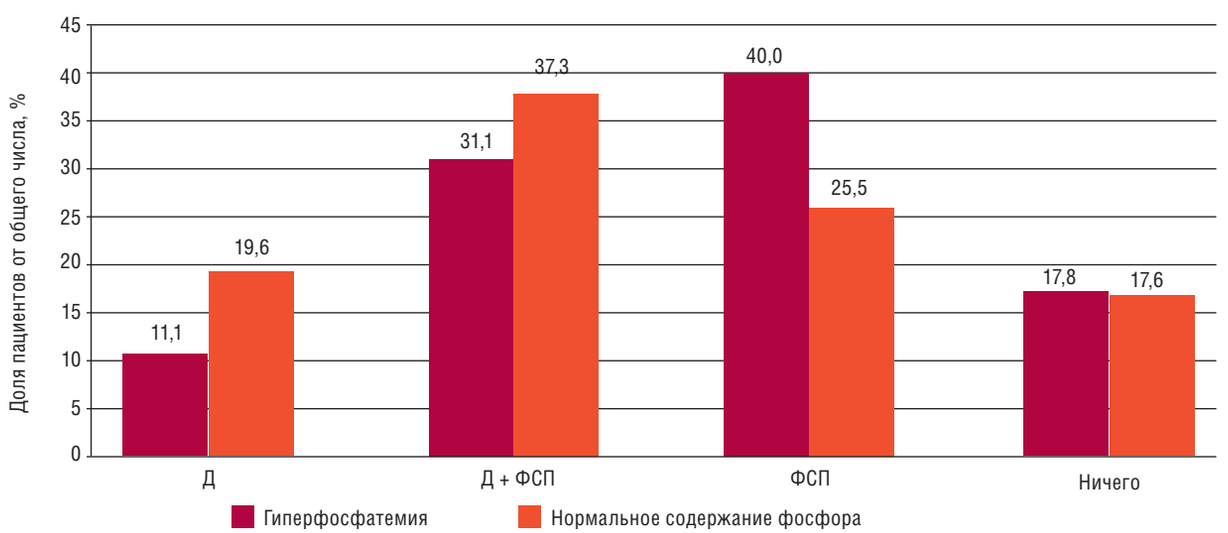


Рис. 1. **Распределение гемодиализных пациентов в зависимости от фосфатемии**

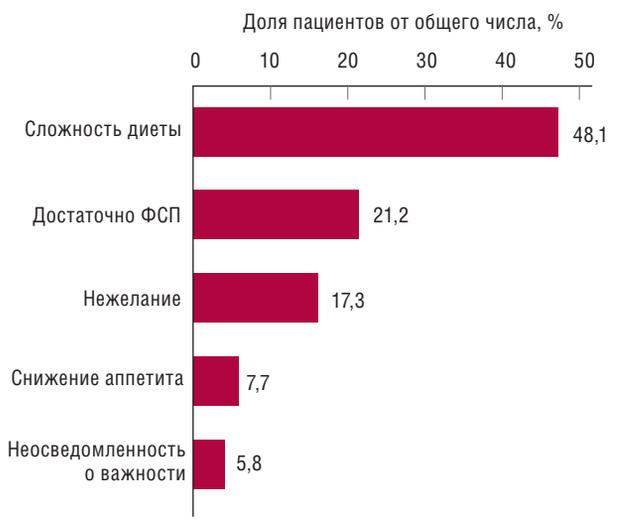
По итогам анкетирования в группе пациентов с гиперфосфатемией соблюдали диетические ограничения фосфатов 19 (42,2%) пациентов. В том числе исключительно диеты придерживались 5 (11,1%) пациентов, использовали комплексный подход (диета и лекарственная терапия) — 14 (31,1%) больных. Не ограничивали потребление фосфатов 18 (40%) пациентов, они принимали только фосфат-связывающие препараты, но уровень фосфора сохранялся повышенным. А 8 (17,8%) пациентов никаких рекомендаций для снижения гиперфосфатемии не соблюдали.

Среди больных с целевыми значениями фосфора больше половины (56,9%) соблюдали диетические ограничения фосфатов. Из них только диеты придерживались 10 (19,6%) человек, а в сочетании с фосфат-связывающими препаратами — 19 (37,3%). Лекарственную терапию без пищевых ограничений использовали 13 (25,5%) больных. Не соблюдали рекомендации 9 (17,6%) пациентов. Гипофосфатемия наблюдалась у 2 пациентов, соблюдающих сочетание дие-



Примечание. Д – диета, ФСП – фосфат-связывающие препараты.

Рис. 2. **Распределение пациентов с гиперфосфатемией и целевыми значениями фосфора в зависимости от методов коррекции**



Примечание. ФСП – фосфат-связывающие препараты.

Рис. 3. **Причины несоблюдения низкофосфатной диеты**

тических ограничений и приема фосфат-связывающих препаратов. У 3 пациентов, получающих только лекарственную терапию, фосфор был ниже нормы. Распределение пациентов с гиперфосфатемией и целевыми значениями фосфора в зависимости от методов коррекции представлено на рис. 2.

Средний уровень фосфора у пациентов, соблюдающих диетические рекомендации (M_e — 1,42 [1,1; 1,63]), оказался меньше, чем у пациентов, которые не придерживались данных рекомендаций (M_e — 1,48 [1,16; 1,83]).

При сравнении доли пациентов, приверженных диетическим рекомендациям в группах, оказалось, что среди больных с нормальным содержанием фосфора больше тех, кто ограничивает фосфатсодержащие продукты, однако достоверных различий получено не было.

При анализе данных анкетирования выявлены основные причины несоблюдения низкофосфатной диеты пациентами (рис. 3).

Как видно из рис. 3, ведущей причиной несоблюдения низкофосфатной диеты явилась сложность самой диеты, а именно одновременно низкого потребления фосфора при адекватном потреблении белка. Эту причину указали 25 (48,1%) из 52 пациентов, не соблюдающих диету. Немало больных — 11 (21,2%) уверены в том, что приема фосфат-связывающих препаратов достаточно для коррекции фосфорно-кальциевых нарушений, и поэтому не ограничивают себя в питании. Нежелание соблюдать диету без осознанной причины отметили 9 (17,3%) пациентов, снижение аппетита — 4 (7,7%) и неосведомленность о последствиях минерально-костных нарушений (фиброзный остеит, адинамическая болезнь кости, остеосклероз, остеопороз, кальцификация мягких тканей, в том числе сердца и сосудов) — 3 (5,8%).

Заключение

Нами проведена оценка приверженности к низкофосфатной диете в повседневной жизни диализных больных. Половина пациентов (51%), получающих лечение программным гемодиализом, не соблюдают низкофосфатную диету, в то время как она является основным и первостепенным методом коррекции гиперфосфатемии. Это приводит к сохранению гиперфосфатемии у 44,1% пациентов. Однако достоверных различий по большей приверженности к диете у пациентов с целевыми значениями фосфора по сравнению с пациентами с гиперфосфатемией выявить не удалось.

Высок процент пациентов с гиперфосфатемией, принимающих фосфат-связывающие препараты, но не соблюдающих низкофосфатную диету. Это свидетельствует о недостаточной эффективности приема фосфат-связывающих препаратов без пищевых ограничений. Также тревожит, что 17,8% пациентов с гиперфосфатемией не соблюдают диету и не принимают препараты.

Выявлены основные причины несоблюдения диетических ограничений фосфатов. Ведущей причиной является сложность одновременного соблюдения высокобелковой и низкофосфатной диеты. Поэтому для повышения приверженности пациентов к низкофосфатной диете необходимо обучать их данной диете, проводить индивидуальные беседы, составлять примерные меню. Также нужно анализировать показатели фосфора в динамике в зависимости от питания, чаще проводить организованные лекции, донося до пациентов информацию о возможных последствиях и осложнениях несоблюдения данной диеты.

Литература

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease // Am. J. Kidney Dis. 2003; 42: 1–202.
2. *Мухин Н. А.* Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Фомина В. В., Лысенко Л. В. ГЕОТАР-Медиа, 2016. С. 20-144.
3. *Ермоленко В. М., Волгина Г. В., Добронравов В. А.* и соавт. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010 г.) // Нефрология и диализ. 2011; 13 (1): 33–51.
4. *Young E. W., Albert J. M., Satavathum S., Goodkin D. A., Pisoni R. L., Akiba T., Akizawa T., Kurokawa K., Bommer J., Piera L., Port F. K.* Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study // Kidney Int. 2005; 67 (3): 1179–1187.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation; prevention, and treatment of chronic kidney disease — mineral and bone disorder (CKD-MBD) // Kidney International. 2009: 76 (Suppl 113); S 1–130.
6. *Голдсмит Д., Кович А., Фуке Д.,* Комментарии European Renal Best Practice к рекомендациям KDIGO по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек (краткое изложение) / Пер. А. Ю. Земченкова, Р. П. Герасимчука // Нефрология и диализ. 2011; 13 (1): 14–19.
7. *Милованов Ю. С., Фомин В. В., Милованова Л. Ю.* Трудности коррекции гиперфосфатемии у больных хронической почечной недостаточностью. Место не содержащих кальций фосфорсвязывающих препаратов // Терапевтический архив. 2016; 6: 95–100.
8. *Милованова Л. Ю., Николаев А. Ю., Милованов Ю. С.* Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе // Нефрология и диализ. 2002; 2 (4): 113–117.
9. *Земченков А. Ю., Герасимчук Р. П., Вишневский К. А., Земченков Г. А.* Гиперфосфатемия у пациентов с хронической болезнью почек на диализе: риски и возможности коррекции // Клиническая нефрология. 2013. № 4. С. 13–20.
10. *Ермоленко В. М. , Филатова Н. Н.* Возможности диетического контроля гиперфосфатемии при ХБП // Нефрология и диализ. 2014, 16 (2): 228–235.
11. *Постникова Г. А., Мазанова А. Г., Тяжельников В. В.* Исследование нарушений обмена кальция и фосфора у больных терминальной хронической почечной недостаточностью // Вятский медицинский вестник. 2015, № 3. С. 4–8.

Множественная микронутриентная недостаточность у детей дошкольного возраста и способы ее коррекции

В. М. Коденцова*, [1], *доктор биологических наук, профессор*
Д. В. Рисник**, *кандидат биологических наук*

**** ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии,** Москва*
***** ФГБОУ ВО МГУ им. М. В. Ломоносова,** Москва*

Резюме. Анализ полученных за последние годы результатов обследования фактического питания и обеспеченности организма детей дошкольного возраста витаминами и минеральными веществами показал, что мультимикронутриентная недостаточность по-прежнему остается нерешенной проблемой. Для профилактики недостаточности витаминов и минеральных веществ необходим дополнительный круглогодичный прием мультимикронутриентных комплексов.
Ключевые слова: мультимикронутриентная недостаточность, витаминно-минеральные комплексы, обогащенные пищевые продукты, эффективность.

Multiple micronutrient deficiency in preschool children and methods for its correction

V. M. Kodentsova, D. V. Risnik
Abstract. The analysis of the recently obtained results of examination of dietary intake and sufficiency of pre-school children's organism with vitamins and minerals showed that the problem of multiple micronutrient deficiency still remains unsolved. In order to prevent deficiency of vitamins and minerals, additional year-round intake of multiple micronutrient supplements is required.
Keywords: multiple micronutrient deficiency, multiple micronutrient supplementation, fortified foodstuff, effectiveness.

Для обеспечения нормального роста и развития ребенка, сохранения его здоровья необходима адекватная обеспеченность организма всеми эссенциальными микронутриентами (витаминами и минеральными веществами). Далее будут рассмотрены данные, касающиеся обеспеченности ими дошкольников, приведены основные пищевые источники дефицитных микронутриентов, обсуждены способы коррекции дефицита микронутриентов и их эффективность.

Рекомендуемые нормы потребления микронутриентов для детей

На основании исследования физиологической потребности организма в витаминах и минеральных веществах в каждой стране устанавливают величину рекомендуемого суточного потребления всех эссенциальных микронутриентов для каждой возрастной группы детей (табл.).

Через определенные промежутки времени по мере накопления новых данных эти цифры уточняются. На основании высокой частоты обнаружения недостаточности витамина D среди детского населения, а также с учетом опыта других стран [1] и Европейского агентства по безопасности продуктов Комиссии по диетическим продуктам, питанию и аллергии Комитета по продовольствию Европейского ведомства по безопасности пищевых продуктов (Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies of European Food Safety Authority — EFSA, 2017 г.) в очередной версии национальных норм физиологической потребности в пищевых веществах предусмотрено увеличение рекомендуемой нормы потребления (РНП) витамина D для детей старше 1 года до 600 МЕ (15 мкг/сут). Величины РНП для других витаминов и минеральных веществ сохранены на прежнем уровне.

Пищевые источники витаминов и минеральных веществ

Общеизвестно, что источник витамина С — свежие овощи и фрукты. Основные источники витамина D в питании населения России — печень трески, а также свиная и говяжья, морская рыба жирных сортов, яйца, сливочное масло, молоко. В продуктах растительного происхождения витамины D и B_{12} не содержатся. В связи с этим вызывает недоумение утверждение, что овсянка, петрушка, картофель, некоторые травы (люцерна, крапива и др.) содержат витамин D [2]. Поскольку эти сведения ошибочны, считаем, что подобные высказывания нельзя оставлять без внимания.

Основные источники витаминов группы В (B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_7, B_9, B_{12}) — мясные продукты, молоко и молочные продукты, яйца, хлебопродукты и крупы. Дети получают витамин B_1 за счет хлеба (22% от всего потребленного за сутки), круп (16%), мяса (13%), молока (8%) и картофеля (8%) [3]. Молоко в качестве основного источника витамина B_2 обеспечивает 39% от суммарного суточного потребления, потребление за счет мяса достигает 17%, сыр и яйца обеспечивают 12% от всего поступившего с рационом рибофлавина [3]. Хлебобулочные изделия — значимые источники витаминов B_1, B_2, B_6, PP и фолата в рационе российских детей [4]. Вследствие увеличения доли изделий из муки высших сортов с пониженным содержанием витаминов

[1] Контактная информация: kodentsova@ion.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.65.20.010

Таблица

Градации потребления витаминов для детей преддошкольного и дошкольного возраста, действующие в России

Пищевое вещество	Возрастные группы детей					
	От 1,5 до 3 лет			От 3 до 7 лет		
	РНП*	Верхний допустимый уровень потребления в составе БАД**	Безопасный уровень потребления***	РНП*	Верхний допустимый уровень потребления в составе БАД**	Безопасный уровень потребления***
Витамины						
С, мг	45	22,5	—	50	100	—
B_1, мг	0,8	0,40	—	0,9	1,8	—
B_2, мг	0,9	0,45	—	1,0	2,0	—
B_6, мг	0,9	0,45	5	1,2	2,4	7
Ниацин, мг	8,0	4,0	150	11,0	22,0	220
B_{12}, мкг	0,7	0,35	—	1,5	2,0	—
Фолаты, мкг	100	50	200	200	400	300
Пантотеновая кислота, мг	2,5	1,25	—	3,0	6,0	—
Биотин, мкг	10	5	—	15	30	—
А, мкг (рет. экв.[1])	450	225	800	500	1000	1100
Е, мг (ток. экв.[2])	4,0	2,0	100	7,0	14,0	120
D, мкг	10,0	5,0	25	10,0	10,0	25
К, мкг	30	15	—	55	110	—
Минеральные вещества						
Кальций, мг	800	400	1300	900	1800	1400–1700
Фосфор, мг	700	350	—	800	1600	—
Магний, мг	80	40	—	200	400	—
Калий, мг	400	200	—	600	1200	—
Железо, мг	10,0	5,0	—	10,0	10,0	—
Цинк, мг	5,0	2,5	7,0	8,0	8,0	10,0
Йод, мкг	70	35	200	100	100	250
Медь, мг	0,5	0,25	1,0	0,6	0,6	2,0
Селен, мкг	15	7,5	60	20	20	90
Хром, мкг	11	5,5	—	15	30	—
Фтор, мг	1,4	0,7	1,5	2,0	4,0	2,5

*Примечание. * МР 2.3.1.2432-08. «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». ** Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного Союза ЕврАзЭС. *** Комиссия по диетическим продуктам, питанию и аллергии, 2006. Допустимые верхние границы потребления витаминов и минералов. (Scientific Committee on Food Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. 2006. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals.) https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf.*

[1] В эквиваленте ретинола.
[2] В эквиваленте токоферола.

в настоящее время поступление витаминов группы В за счет хлебопродуктов уменьшилось на 20–30%.

Зерновые продукты (хлеб, крупы) — это важный источник магния и цинка в детском питании, однако содержащиеся в них фитаты снижают усвоение не только этих, но и других минеральных веществ (кальций, железо). Приблизительно 10% магния поступает из питьевой воды [5]. Хорошие источники цинка и железа — мясо и рыба. Источником йода служит морская рыба и яйца.

Главный источник кальция в питании детей 4–6 лет — молочные продукты (питьевое молоко, жидкие кисломолочные продукты, творог, сыры), которые характеризуются не только его высоким содержанием, но и биодоступностью [6].

Потребление микронутриентов детьми

Оценку микронутриентного статуса организма проводят двумя основными способами: по содержанию витаминов в рационе и их концентрации вместе с минеральными веществами в биологических жидкостях. Расчет содержания микронутриентов в рационе менее точен, однако позволяет выявить основные тенденции нарушения питания при обследовании групп детей.

Анализ фактического питания 9811 детей обоего пола 3–7 лет, проживающих в 8 округах РФ, показал, что средние величины потребления витаминов B_1 (0,75 мг) и B_2, а также ниацина (9,1 мг) близки к физиологической потребности для соответствующего возраста (табл.), тогда как потребление кальция составило 657,2 мг, что существенно меньше рекомендуемого уровня [7]. Однако средние величины не позволяют судить о доле детей, не получающих достаточного количества витаминов.

По данным фактического питания 562 детей 2–6 лет потребление витаминов С, Е, B_1 и B_2 не достигало рекомендуемых возрастных норм примерно у 30% обследованных, РР и B_6 — у 37–45%, витамина B_{12} — у 19%, витамина А — у 54%, фолата — у 62% детей [8]. Одновременный дефицит сразу 4 витаминов имелся примерно у половины детей [8]. Всеми витаминами были обеспечены менее 5% обследованных детей.

Недостаточное потребление витамина D было выявлено у подавляющего большинства (97%) детей в возрасте 1–3 лет, проживающих в Москве, Иванове, Ярославле, витамина А — более чем у половины обследованных, витамина С — у каждого четвертого-пятого ребенка. Недостаток кальция и цинка в рационе был обнаружен примерно у половины обследованных детей, железа — примерно у 2/3 детей [9].

Домашнее питание дошкольников и школьников младших классов г. Перми в выходные дни содержало недостаточное количество витаминов B_1, B_2, С, А и кальция [10]. У детей с дефицитом цинка на основании анализа «недельного меню» отмечалось недостаточное потребление с пищей не только цинка, но и кальция, магния и витамина B_6 [11].

Сезон года не оказывал принципиального влияния на микронутриентный состав рациона детей. Летом у детей 3–6 лет статистически значимо снижалось потребление витаминов Е и B_6, что приводило к увеличению доли детей с недостаточным потреблением с 21% до 34% и с 58% до 64% соответственно, при этом отмечалось достоверное увеличение потребления витамииов А, B_2 и кальция, которое тем не менее не достигло РНП у большинства детей [12]. Межсезонных отличий в поступлении с пищей витамина С обнаружено не было.

Завтрак и полдник у 7303 обследованных дошкольников обеспечивали половину суточного потребления кальция — 28% и 22% соответственно [13]. 11–14% детей, пропускающих завтрак, потребляли значительно меньше этого минерального вещества. Несбалансированность рациона питания и потери микронутриентов при приготовлении пищи усугубляются тем, что дети в дошкольных образовательных учреждениях не всегда съедают полностью порцию блюда.

В России имеется природный дефицит йода, и нет регионов, где население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний.

Таким образом, для питания большинства детей дошкольного возраста независимо от места проживания в течение всего года характерна мультимикронутриентная недостаточность — одновременное недостаточное содержание в нем витаминов, кальция, магния, цинка и йода в пище.

Распространенность дефицита микронутриентов

Обследования последних лет с помощью биохимических методов свидетельствуют, что наиболее проблемными для детей нашей страны являются витамин D и витамины группы В.

По данным мультицентрового проспективного когортного эпидемиологического обследования (1230 человек) обеспеченности витамином D (по уровню в крови) нормальная обеспеченность была только у 12,9–42,5% детей в возрасте от 0 до 3 лет, проживающих в разных городах (по 65–130 детей в каждом городе) [14]. Частота обнаружения дефицита не зависела от географической широты места проживания. Во Владивостоке, Казани, Новосибирске сниженный уровень витамина D в плазме крови был отмечен у 2/3 детей, на юге страны (Ставрополь) — почти у половины. Самая низкая встречаемость дефицита витамина D была зафиксирована в Москве, Екатеринбурге и Архангельске. Частота дефицитных состояний (< 20 нг/мл) увеличивалась с возрастом ребенка: от 45,1% у двухлетних до 62,1% у трехлетних. Даже летом адекватная обеспеченность витамином D отмечалась менее чем у половины детей.

Не менее актуален для дошкольников дефицит витаминов группы В. Недостаток витаминов B_1 и B_6 у детей дошкольного и младшего школьного возраста Москвы, Подмосковья и Екатеринбурга в зимне-весенний период 2015–2018 гг., оцениваемый по экскреции с мочой, был обнаружен почти у 70% обследованных, витамина B_2 — у каждого третьего ребенка. При этом у 30% детей обнаруживался одновременный недостаток нескольких витаминов группы В (B_1, B_2 и B_6) [15].

Около половины обследованных детей-вегетарианцев 3–15 лет имели дефицит витаминов группы В, в том числе недостаток витамина B_1 был обнаружен у 52,0% детей, витамина B_2 — у 44,0%, витамина B_6 — у 64,0% [16].

На основании йодоурии у детей практически на всей территории Российской Федерации был сделан вывод о наличии дефицита йода легкой степени тяжести [17].

Группы риска дефицита микронутриентов среди детей

В группу риска дефицита витаминов входят дети 2–3 лет при переходе на питание с общего стола после исключения из рациона обогащенных микронутриентами специализированных пищевых продуктов для раннего возраста, а также с пищевой непереносимостью и аллергией [18]; находящиеся на элиминационных диетах (вегетарианцы [19] и др.), с ожирением (редуцированные по калорийности диеты), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания кишечника), нарушениями всасывания жиров при гипофункции печени, желчного пузыря, муковисцидозе, получающие щадящие диеты и/или лекарственную терапию, соблюдающие вместе с родителями длительные религиозные посты. Особую группу риска составляют дети с повышенными физическими и психоэмоциональными нагрузками (привыкание к посещению дошкольных детских учреждений). Дефицит витамина D очень часто обнаруживается среди пациентов с туберкулезом, хроническими заболеваниями почек, инфекциями нижних дыхательных путей, у детей из группы медико-социального риска, перенесших бронхит и внебольничную пневмонию [20]. Как правило, уровень цинка в сыворотке крови снижен у часто болеющих детей и страдающих атопическими аллергическими заболеваниями.

Таким образом, как для здоровых, так и для больных детей дошкольного возраста характерна всесезонная полимикронутриентная недостаточность витаминов (D, группы В, каротина) и минеральных веществ (кальция, магния, йода, железа, цинка, магния).

Последствия дефицита микронутриентов

Последствия одновременного дефицита нескольких микронутриентов в детском рационе могут быть чрезвычайно серьезными.

У детей с дефицитом витаминов группы В (B_1, B_3, B_6, B_7, B_9) часто наблюдаются энцефалопатия, задержка ментального развития, нейропатии [21]. При недостатке нескольких специфических микронутриентов (витамины А, D, С, Е, B_6, B_{12}, фолат, цинк, железо, медь и селен), которые играют часто синергическую роль на каждом этапе иммунного ответа, нарушается иммунитет [13].

Обнаруживается взаимосвязь дефицита витаминов с патологией детского возраста – повышенной массой тела, сниженной активностью систем детоксикации организма ребенка, снижением иммунитета, повышенной частотой приступов астмы, головными болями и миопией [8].

Низкий уровень витаминов D, B_6, B_{12}, фолата в сыворотке крови и высокий уровень гомоцистеина наблюдаются у малышей с аутизмом [22]. Вероятность развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности повышается у детей с низким статусом витамина D и дефицитом магния [23].

Недостаточное потребление кальция в детском возрасте не позволяет достичь генетически предопределенной пиковой массы костной ткани, что впоследствии приводит к увеличению частоты переломов шейки бедра в зрелом возрасте в 1,5 раза. Дефицит магния также ассоциируется с низкой костной массой. Показатели Z-score длины тела у детей с дефицитом цинка (менее 13 мкмоль/л) были ниже, чем у детей с его достаточным уровнем [11]. На основании корреляционного анализа выявлено негативное влияние дефицита цинка на показатели жировой, мышечной и костной массы тела детей.

Низкое потребление магния приводит к развитию синдрома вегетативной дистонии, повышению индекса массы тела и жировой массы, артериального давления [24]. Дефицит магния снижает адаптацию ребенка к стрессу [25].

При дефиците магния и витамина B_2 снижается эффективность превращения холекальциферола в гормональную форму витамина D [5].

Причина подавляющего числа (95%) случаев заболеваний щитовидной железы у детей — недостаточное поступление йода с пищей [26]. Коэффициент интеллекта (IQ) у детей дошкольного возраста без йодной профилактики на 6,9–10,2 балла ниже, чем у детей с компенсированным дефицитом йода [27].

Таким образом, необходимость коррекции мультимикронутриентной недостаточности у детей, необходимой для поддержания здоровья, не вызывает сомнения.

Обогащенные микронутриентами пищевые продукты

Проверенным на опыте и эффективным способом коррекции пищевого статуса является использование обогащенных пищевых продуктов.

Дети раннего возраста получают микронутриенты с грудным молоком матери или специализированными продуктами — адаптированными молочными смесями. В дальнейшем в их питании желательно использовать специализированные продукты (последующие смеси и продукты прикорма на зерновой основе), предназначенные для детей раннего возраста, которые также обогащены витаминами и некоторыми минеральными веществами (железо, кальций, витамин D_3 и др.). Включение в рацион ребенка обогащенных молочных напитков при переходе на общий стол способствует достижению соответствия потребления микронутриентов возрастной потребности детей преддошкольного и дошкольного возраста.

Пример таких продуктов — продукты прикорма, выпускаемые под брендом «ФрутоНяня». Так, в серию «Первый выбор» входят гипоаллергенные монокомпонентные продукты для первого знакомства ребенка с каждой категорией прикорма: овощные пюре (из капусты брокколи, цветной капусты, кабачков), фруктовые пюре и фруктовые соки (из яблок, из груш), мясные пюре (из мяса индейки и кролика), безмолочные детские каши (рисовая и гречневая) [28]. Сухие детские каши ФрутоНяня дополнительно обогащены комплексом из 12 витаминов, а также минеральными веществами (кальцием, железом, цинком) и инулином — натуральным пребиотиком растительного происхождения.

В питании детей старше 3 лет полезно использовать пищевые продукты массового потребления (спроса), обогащенные витаминами и минеральными веществами, дефицит которых реально обнаруживается у населения. Чаще всего подвергают обогащению молоко и хлебобулочные изделия.

В Финляндии, Канаде и США жидкие молочные продукты и маргарины (спреды) подлежат обязательному, т. е. законодательно закрепленному обогащению витамином D [29]. Один стакан (порция) витаминизированного молока содержит 2,5–5,0 мкг витамина D. В США и Канаде за счет обогащенных продуктов поступает до 60% витамина D, из которых 44% вносит питьевое молоко. В Великобритании до 40% витамина D поступает из обогащенных жировых продуктов [20]. В Ирландии обогащенные витамином D молоко, йогурты, готовые зерновые завтраки используются в питании большинства (77%) детей в возрасте 1–4 года [20].

Обязательное законодательно регламентированное обогащение витаминами группы В (B_1, B_2, B_6, PP, B_9) и железом муки проводят в США с 1941 г., Канаде — с 1933 г, Чили — с 1954 г., а также с недавнего времени — в Узбекистане (2005 г.), Туркмении (2006 г.), Казахстане и Кыргызстане (2009 г.), Молдове (2012 г.). В перечень обогащающих микронутриентов входит также цинк. В России в настоящее время вместо запланированных 50% доля хлебобулочных изделий, обогащенных витаминами по инициативе производителей, составляет лишь 2% от общего объема выпуска хлеба. Кальцием и витамином D обогащают молочнокислые продукты (творожки, йогурты).

Использование йодированной соли (метаанализ 11 масштабных исследований) оказывает наибольший эффект на снижение риска развития зоба, предотвращение кретинизма, профилактики дефицита когнитивных функций, восстановление адекватного обеспечения питания йодом (по концентрации йода в моче) [30]. Однако в нашей стране закон об обязательном йодировании соли до сих пор не принят.

Витаминно-минеральные комплексы в питании детей и факторы, влияющие на их эффективность

В отсутствие масштабного обогащения пищевой продукции дефицитными микронутриентами особую актуальность приобретает прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК). В аптечной сети имеется огромное количество ВМК для детей с разным композиционным составом. Все они прошли официальную регистрацию и соответствуют требованиям безопасности, предъявляемым к биологически активным добавкам (БАД) к пище. Это означает, что в их состав входят разрешенные формы витаминов и минеральных веществ, а также дозы микронутриентов, минимальная доза которых составляет не менее 15% от величины возрастной РНП. В БАД, предназначенных для детей, отсутствуют запрещенные красители, консерванты и искусственные ароматизаторы. Согласно «Единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного Союза ЕврАзЭС» максимальная суточная доза витаминов и минеральных веществ в составе БАД для детей от 1,5 до 3 лет не должна превышать 50% от РНП, а для детей 3–14 лет — 100% для витаминов A, D, минеральных веществ (селен, медь, цинк, йод, железо) и 200% — от РНП для водорастворимых и жирорастворимых витаминов и минеральных веществ (табл.). Суммарное суточное потребление микронутриентов за счет пищи, воды и приема БАД не должно превышать верхний безопасный уровень потребления, при превышении которого возникают нежелательные последствия. В связи с этим следует обратить внимание, что верхний безопасный уровень потребления для фолатов и фтора ниже разрешенных в составе БАД к пище доз (табл.). К счастью, как правило, дозы микронутриентов в суточной порции БАД, за исключением витаминов группы В, редко превышают величины РНП.

В соответствии с ГОСТ 58040–2017 все ВМК в зависимости от дозы содержащихся в них микронутриентов делятся

на три категории: с низким содержанием, с физиологическими дозами и с высоким содержанием. Чем меньше доза витамина, тем большая продолжительность приема потребуется для устранения витаминной недостаточности [31]. Использование более высоких разрешенных для детей доз витаминов позволяет достичь оптимизации витаминного статуса за более короткий срок [32, 33].

В литературе имеются многочисленные примеры положительного влияния приема ВМК на улучшение витаминного статуса и другие показатели у детей.

ВМК, содержащие сразу несколько микронутриентов с иммуноподдерживающими функциями, могут модулировать иммунную функцию и снижать риск инфекции. Витамины C, D, цинк относятся к микронутриентам с самой сильной доказательной базой по иммунной поддержке [13].

Одновременный дефицит трех витаминов группы B (B_1, B_2, B_6) у детей-вегетарианцев, принимавших поливитамины, встречался в 2,8 раза реже по сравнению с не принимавшими витамины (25% против 69%) [16].

Эффективность усвоения микронутриентов зависит от состояния организма (патология желудочно-кишечного тракта, избыточная масса тела, обеспеченность другими микронутриентами). «Вторичный эндогенный, или сопутствующий, дефицит других витаминов группы B» может возникнуть при недостатке витамина B_2. Эффективность приема витамина D снижается при дефиците в организме других микронутриентов, так как в образовании как транспортной, так и гормональных форм витамина D существенная роль принадлежит витаминам C, B_2 и другим витаминам, а также магнию: все они необходимы для гидроксилирования исходной молекулы витамина D [20]. Для достижения адекватной обеспеченности витамином D часто рекомендуют использовать высокие дозы этого витамина, не учитывая, что причиной недостаточной эффективности физиологических доз холекальциферола могут быть дефициты других витаминов (особенно группы B) и магния, широко распространенные среди детского населения нашей страны.

Сравнение эффективности двух ВМК разного композиционного состава в питании детей показало, что отсутствие в одном из них витамина B_2 вполне ожидаемо не привело не только к улучшению обеспеченности этим витамином, но и витамином B_6, несмотря на его наличие в составе [34]. Рациональная схема применения ВМК состоит в назначении комплекс с повышенным содержанием витаминов относительно возрастных РНП для детей старше 3 лет в течение 1 месяца, а затем в уменьшении дозы до величин, близких к РНП.

Адекватная, а еще надежнее — оптимальная обеспеченность организма всеми эссенциальными микронутриентами будет способствовать эффективному превращению каждого витамина в его биологически активную коферментную форму и соответственно поддержит осуществление всех процессов в организме. На практике это означает, что целесообразен прием не отдельных витаминов или минеральных веществ, а их комплексов (сочетание микронутриентов в составе ВМК) [31–33].

Дискуссия о целесообразности одновременного или разделенного во времени приема витаминов и минеральных веществ в настоящий момент уже не принципиальна [35]. При выборе ВМК для детей следует прежде всего обращать внимание на дозы микронутриентов, тем более что сейчас «витаминные линейки», ориентированные на детей разного возраста, стали традиционными [35].

Заключение

Для детского населения нашей страны характерна недостаточная обеспеченность витаминами и рядом минеральных веществ. В связи с отсутствием программ законодательно закрепленного обогащения пищевых продуктов (молоко, хлеб) микронутриентами и ограниченным объемом их производства для устранения и/или профилактики полигиповитаминозов, широко распространенных среди детского населения, необходим круглогодичный прием ВМК. Поскольку в организме существует тесная взаимосвязь между всеми витаминами и минеральными веществами на всех последовательных этапах жизнедеятельности организма, не вызывает сомнения, что все витамины и дефицитные минеральные вещества должны поступать с пищей одновременно и в оптимальных количествах. Выбор ВМК должен производиться на основе соответствия дозы микронутриента возрастным потребностям ребенка и набора витаминов и минеральных веществ в составе, обязательными компонентами которых должны быть витамин D, все витамины группы B, кальций, магний, йод, цинк.

Литература

1. *Bouillon R.* Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D // Nat Rev Endocrinol. 2017; (13): 466–479. DOI: 10.1038/nrendo.2017.31.
2. *Панасенко Л. М., Карцева Т. В., Леонова Н. В., Задорина-Хуторная Е. В.* Молочные продукты в питании детей с недостаточной обеспеченностью витамином D // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (4): 113–118.
3. *Коденцова В. М., Вржесинская О. А., Переверзева О. Г., Харитончик Л. А., Коденцова О. В., Викторова Е. В.* Обеспеченность витаминами детей в санаторно-курортном учреждении // Вопр. детской диетологии; 2005; 3 (4): 8–15.
4. *Козубенко О. В., Турчанинов Д. В., Боярская Л. А., Глаголева О. Н., Погодин И. С., Лукша, Е. А.* Гигиеническая оценка содержания водорастворимых витаминов в рационе питания подростков // Гигиена и санитария. 2015; 94 (8): 40–45.
5. *Al Alawi A. M., Majoni S. W., Falhammar H.* Magnesium and human health: perspectives and research directions // International Journal of Endocrinology. 2018; 2018: 9041694. DOI: 10.1155/2018/9041694.
6. *Мартинчик А. Н., Кешабянц Э. Э., Камбаров А. О., Пескова Е. В., Семенова Я. А., Базарова Л. Б.* Кальций в рационе детей дошкольного и школьного возраста: основные пищевые источники и факторы, влияющие на потребление // Вопросы питания. 2018; 87 (2): 24-33. DOI: 10.24411/0042-8833-2018-10015.
7. *Мартинчик А. Н., Батурин А. К., Кешабянц Э. Э., Фатьянова Л. Н., Семенова Я. А., Базарова Л. Б., Устинова Ю. В.* Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет // Вопросы питания. 2017; 86 (4): 50-60. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00059.
8. *Торшин И. Ю., Громова О. А., Лиманова О. А., Егорова Е. Ю., Сардарян И. С., Юдина Н. В., Волков А. Ю.* Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2015; 94 (6): 68–78.
9. *Боровик, Т. Э., Гусева, И. М., Звонкова, Н. Г., Семенова, Н. Н., Лукоянова, О. Л., Захарова, И. Н., Степанова Т.Н., Бушуева Т.В., Суржик А.В., Мозжухина Л.И., Русова, Т. В.* Особенности организации и потребления пищевых веществ детьми в возрасте от 1 года до 3 лет, проживающими в Центральном федеральном округе РФ (Москва, Иваново, Ярославль) // Вопросы питания, 2016. 85 (6). 86–89.
10. *Лир Д. Н., Перевалов А. Я.* Анализ фактического домашнего питания проживающих в городе детей дошкольного и школьного возраста // Вопросы питания. 2019; 88 (3): 69–77. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10031.
11. *Легонькова Т. И., Штыкова О. Н., Войтенкова О. В., Степина Т. Г.* Особенности нутритивного статуса у детей в зависимости от уровня сывороточного цинка // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018; (1): 141-144. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.1.141–144.
12. *Лиманова О. А., Громова О. А., Торшин И. Ю., Захарова И. Н., Калачёва А. Г., Белоусова Н. В., Егорова Е. Ю., Евсеева Е. А., Сардарян И. С., Галустян А. Н., Гришина Т. Р., Волков А. Ю., Косенко И. М., Малявская С. И., Рахтеенко А. В., Рудаков К. В., Семёнов В. А., Семёнова О. В., Федотова Л. Э., Щербо С. Н.*

Сезонные вариации обеспеченности витаминами и микроэлементами // Медицинский совет. 2016; (7): 20–27. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-07-20-27.
13. *Gombar A. F., Pierre A., Maggini S. A* Review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection // Nutrients. 2020; 12 (1): pii: E236. DOI: 10.3390/nu12010236.
14. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции. Союз педиатров России и др. М.: ПедиатрЪ, 2018. 96 с.
15. *Коденцова В. М., Вржесинская О. А.* Обеспеченность детей водорастворимыми витаминами (2015–2018 гг.) // Вопросы практической педиатрии. 2019; 14 (2): 7–14. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-2-7-14.
16. *Вржесинская О. А., Коденцова В. М., Ясаков Д. С., Леоненко С. Н., Макарова С. Г.* Обоснование необходимости приема витаминно-минеральных комплексов детьми-вегетарианцами // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (1): 81–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-81-87.
17. *Алфёрова В. И., Мустафина С. В., Рымар О. Д.* Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2019; 15 (2). С. 73–82.
18. *Макарова С. Г., Намазова-Баранова Л. С.* Витамины в профилактике и лечении аллергических болезней у детей // Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 562–572.
19. *Ясаков Д. С., Макарова С. Г., Коденцова В. М.* Пищевой статус и здоровье вегетарианцев: что известно из научных исследований последних лет? // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2019; 98 (4): 221–228. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-221-228.
20. *Коденцова В. М., Рисник Д. В.* Обеспеченность детей витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции // Лечащий Врач. 2020; (2): 35–43.
21. *Sechi G., Sechi E., Fois C., Kumar N.* Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults // Nutrition reviews. 2016; 74 (5), 281–300. DOI: 10.1093/nutrit/nuv107.
22. The levels of vitamin D, vitamin D receptor, homocysteine and complex B vitamin in children with autism spectrum disorders // Clin Psychopharmacol Neurosci. 2018; 16 (4): 383–390. DOI: 10.9758/cpn.2018.16.4.383.
23. *Khoshbakht Y., Bidaki R., Salehi-Abargouei A.* Vitamin D status and attention deficit hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis of observational studies // Adv Nutr. 2018; 9(1): 9–20. DOI: 10.1093/advances/nmx.
24. *Акарачкова Е. С., Блинов Д. В., Котова О. В. Кадырова Л. Р., Лебедева Д. И., Мельникова И. М., Сорокина А. С., Травникова Е. В., Царева Е. В.* Стресс у детей: как активировать адаптационные резервы у ребенка // РМЖ. 2018; (9): 45–51.
25. *Громова О. А., Федотова Л. Э., Калачева А. Г., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р.* Дефицит магния как проблема стресса и дезадаптации у детей // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2013; 92 (5): 110–121.
26. *Трошина Е. А.* Заболевания, связанные с дефицитом йода: уроки истории и время принятия решений // Проблемы эндокринологии. 2011; (1): 60–65.
27. *Белых Н. А.* Йоддефицитные заболевания. История и реальность // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології. 2018; 12 (4):. 6–14.
28. *Турти Т. В., Намазова-Баранова Л. С., Боровик Т. Э., Давыдова, И. В., Сновская М. А.* Диетологические возможности профилактики атопии у детей в период введения прикорма // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11. № 4. С. 38–46.
29. *Itkonen S. T., Erkkola M., Lamberg-Allardt C. J.* Vitamin D fortification of fluid milk products and their contribution to vitamin D intake and vitamin D status in observational studies—A review // Nutrients. 2018; 10 (8): 1054. DOI: 10.3390/nu10081054.
30. *Keats E. C., Neufeld L. M., Garrett G. S., Mbuya M. N., Bhutta Z. A.* Improved micronutrient status and health outcomes in low-and middle-income countries following large-scale fortification: evidence from a systematic review and meta-analysis // The American journal of clinical nutrition. 2019; 109 (6): 1696–1708. DOI: 10.1093/ajcn/nqz023.
31. *Коденцова В. М., Вржесинская О. А.* Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: соотношение доза — эффект // Вопросы детской диетологии. 2009; 7 (5): 6–14.
32. *Коденцова В. М., Рисник Д. В.* Витаминно-минеральные комплексы для детей в период активной социальной адаптации // Медицинский совет. 2018; (2): 52–57.
33. *Коденцова В. М., Громова О. А., Макарова С. Г.* Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов // Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (5): 537–542. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1455
34. *Леоненко С. Н.* Сравнение эффективности витаминно-минеральных комплексов разного композиционного состава // В сб. материалов II конференции молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний». 2019. 54–55.
35. *Студеникин В. М.* Потребность в витаминах и минеральных веществах у детей разного возраста // Лечащий Врач. 2014; (6): 29.

*Первый выбор для первого знакомства с соответствующей категорией продукции «ФрутоНяня». Гипоаллергенность клинически доказана в НЦЗД в 2011, 2013, 2016, 2018 гг., исследование прошли 20 продуктов прикорма «ФрутоНяня»: сок из яблок осветленный, сок из груш осветленный, сок из яблок и груш с мякотью, пюре из яблок, пюре из груш, пюре из чернослива, пюре из брокколи, пюре из цветной капусты, пюре из тыквы, пюре из кролика, пюре из индейки, каша рисовая безмолочная, обогащенная витаминами и минеральными веществами, каша рисовая безмолочная обогащенная витаминами и минеральными веществами и пребиотиками, каша гречневая безмолочная, обогащенная витаминами и минеральными веществами, каша гречневая безмолочная обогащенная витаминами и минеральными веществами и пребиотиками, сок из яблок прямого отжима, сок из яблок и груш прямого отжима, сок из яблок и слив прямого отжима, сок из яблок и черной смородины прямого отжима, пюре из кабачков. Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прокорма необходимо проконсультироваться с педиатром. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. На правах рекламы.

Опыт использования специализированного питания у детей с муковисцидозом

Ю. С. Пинегина, *кандидат медицинских наук*
ГБУЗ НСО ГНОКБ, *Новосибирск*

Резюме. Проведено наблюдательное клиническое исследование влияния применения специализированного высококалорийного продукта питания на физическое развитие и качество жизни детей, больных муковисцидозом.
Ключевые слова: муковисцидоз, нутритивная поддержка, физическое развитие, исследования микрофлоры дыхательных путей.

The experience of using specialized food in children with cystic fibrosis

Yu. S. Pinegina

Abstract. We conducted observational clinical study of influence of application of special high-energy food product on physical development and life quality of children with cystic fibrosis.
Keywords: cystic fibrosis, nutritional support, physical development, respiratory microflora.

В настоящее время муковисцидоз является наиболее распространенным аутосомно-рецессивным заболеванием [1]. Его ранняя диагностика и своевременно начатая терапия позволяют сохранить жизнь пациентам, что влечет за собой неуклонный рост числа больных, страдающих муковисцидозом. Заболевание характеризуется прогрессирующим хроническими течением, может привести к ранней инвалидизации и летальности [5, 6]. Частота регистрации муковисцидоза по данным неонатального скрининга в Новосибирской области за последний год составляет 1:9986 родов (29 957 родов в год) [6].

Проявлениями кистозного фиброза являются нарушение всасывания из-за недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, а также хронические бронхолегочные инфекции, сопровождающиеся мукостазом, высокая потеря солей с потом, обструктивные гепатобилиарные заболевания и снижение фертильности [2]. Поэтому нутритивная недостаточность, с одной стороны, является типичным симптомом муковисцидоза, а с другой, может рассматриваться как его осложнение. Этому способствуют многочисленные факторы риска: хроническое бронхолегочное воспаление, повышение уровня катаболизма, мальабсорбция жира и белка, избыток вязких гликопротеидов и повышенное количество бокаловидных клеток в тонкой кишке ведут к снижению «доступности» питательных веществ; сгущение желчи (основного эмульгатора жиров), снижение скорости продвижения содержимого по тонкой кишке, избыток непереваренных веществ в ее дистальных отделах приводят к росту условно-патогенных бактерий и усилению мальабсорбции. В свою очередь, нарушения питания приводят к слабости дыхательных мышц, снижению легочных объемов и развитию гиповентиляции, нарушению репарации дыхательных путей, дисфункции иммунной системы, усугубляя тяжесть течения бронхолегочного процесса, частоту обострений, требующих госпитализации [4]. Формируется порочный круг воспаления в дыхательных путях и нутритивной недостаточности у пациентов.

В 1988 г. исследование канадских ученых практически перевернуло все представления о необходимости ограничений питания для больных муковисцидозом, доказав рост весоростовых характеристик и продолжительности жизни. Так началась новая эра гиперкалорических диет с высоким содержанием жира у такой категории пациентов [3]. Современная стратегия нутритивной поддержки требует повышения калорийности суточного рациона до 120–200% в расчете на

Контактная информация:
pinegina@oblmed.nsk.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.52.52.011

долженствующий вес, при этом 40% калорий должны покрываться за счет жирового компонента и 20% — за счет белка. Для лучшего усвоения жировая составляющая может обогащаться среднецепочечными триглицеридами (СЦТ), белок может быть представлен гидролизованными молекулами, углеводный компонент обогащен мальтодекстринами, повышено содержание витаминов и минералов.

Традиционные пищевые продукты если и могут обеспечить такие повышенные потребности организма, то требуемое их количество будет слишком велико. Ежедневно употреблять большие объемы пищи затруднительно, особенно в раннем детском возрасте.

Еще одной проблемой диететики у больных муковисцидозом является значительное снижение аппетита. Эффективность различных стимуляторов, в том числе гормональных препаратов, не доказана, а их применение сопряжено с развитием побочных эффектов [2].

В соответствии с вышеизложенными принципами диетотерапии, мы провели наблюдательное клиническое исследование влияния применения специализированного высококалорийного продукта НУТРИНИдринк с пищевыми волокнами (нейтральный вкус) на физическое развитие и качество жизни детей, больных муковисцидозом. Выбор продукта питания был обусловлен следующими фактами: дети с нарушениями вкусового восприятия и аппетита чаще отдавали предпочтение именно этому продукту, тогда как продукты с вкусовыми добавками быстро надоедали и вызывали отрицательные эмоции у ребенка; форма выпуска не требует разведения и готова к употреблению; доступность нутритивного продукта в рамках льготного перечня МЗ РФ.

Целью данного исследования было изучение влияния применения специализированного продукта НУТРИНИдринк с пищевыми волокнами нейтральный, употребляемого методом сиппинга, на физическое развитие, течение заболевания и качество жизни детей с муковисцидозом.

Материалы и методы исследования

Материалом для данного исследования послужили показатели физического развития, данные истории развития и заболевания детей (частота эпизодов обострения бронхолегочного процесса за период проведения исследования, потребность в экстренных госпитализациях в стационар) и культурального исследования микрофлоры дыхательных путей у 20 детей в возрасте от 3 до 6 лет, наблюдавшихся детским пульмонологом ГБУЗ НСО ГНОКБ.

Уровень физического развития оценивался по индексу массы тела в начале и в конце курса нутритивной терапии.

Качественный и количественный анализ микрофлоры дыхательных путей проводился на основании посева с задней стенки глотки, поскольку дети раннего возраста самостоятельно мокроту откашлять не могли. Посев брали сухим стерильным ватным тампоном с задней поверхности глотки, миндалин в утренние часы до приема пациентом пищи, воды и лекарственных препаратов. Нативный материал доставлялся в лабораторию, не позднее часа после его получения, и пересевался на специальные среды (кровяной агар, среда Эндо, магнитно-солевой агар, среда Сабуро) с последующей инкубацией в термостате.

Таблица 1

Основные характеристики групп пациентов

Характеристика	Основная группа (n = 14)	Группа контроля (n = 6)
Средний возраст, лет	3,5 ± 0,3	3,8 ± 0,5
Соотношение мальчики/девочки	6/8	3/3
Длительность применения НУТРИНИдринк нейтральный, мес	6,8 ± 0,3	0
Микробная колонизация респираторного тракта		
— Хроническая синегнойная инфекция	12 (85,7%)	5 (83,3%)
— Хроническая стафилококковая инфекция	5 (35,7%)	1 (16,7%)
— Кандидоз	3 (21,4%)	4 (66,7%)
— Микробные ассоциации	5 (35,7%)	4 (66,7%)
Наличие осложнений муковисцидоза у пациентов		
— Хронический риносинусит	14 (100%)	6 (100%)
— Цирроз печени	1 (7,1%)	0
— Сахарный диабет	0	0
— Белково-энергетическая недостаточность	5 (35,7%)	2 (33,3%)

Таблица 2

Частота встречаемости назофарингеального носительства патогенной и условно-патогенной микрофлоры в начале наблюдения и через 6 мес

Характеристика	Основная группа (n = 14)		Группа контроля (n = 6)		Критерий Фишера φ
	В начале наблюдения	Через 6 мес	В начале наблюдения	Через 6 мес	
Выявленные случаи носительства	14 (100%)	14 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	—
Pseudomonas aeruginosa	12 (85,7%)	12 (85,7%)	5 (83,3%)	5 (83,3%)	0,039
Staphylococcus aureus	5 (35,7%)	5 (35,7%)	2 (33,316,7%)	1 (16,7%)	0,681
Candida albicans	3 (21,4%)	3 (21,4%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	1,265
Микробные ассоциации	5 (35,7%)	5 (35,7%)	3 (50%)	4 (66,7%)	0,75

Примечание. Достоверный интервал критерия Фишера 1,64–2,31.

При появлении роста бактериологических колоний проводилась количественная и качественная их оценка. Окончательная верификация возбудителя осуществлялась при проведении диагностических тестов (каталазной реакции и др.) и микроскопического исследования мазка с окраской по Граму.

Статистический анализ производился с помощью программы Microsoft Excel с использованием критерия Фишера. Поскольку численность исследуемых групп была менее 100 человек и требовалось сравнение двух относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, имеющего два значения, достоверный интервал критерия Фишера в данном исследовании составил 1,64–2,31.

Пациентов с документированным диагнозом «муковисцидоз», включенных в исследование, разделили на две группы. Все пациенты регулярно наблюдались пульмонологом и получали терапию в соответствии с утвержденными протоколами.

В первую (основную исследуемую) группу вошли 14 детей (табл. 1), получавших нутритивную поддержку с использованием НУТРИНИдринк нейтральный (свидетельство о регистрации № KZ 2.16.01.79.005.E.004171.03.15 от 18.03.2015 г.) ежедневно в течение полугода. Средний возраст пациентов составил 3,5 ± 0,3 года. В основной группе преобладание лиц женского пола было незначительным (55,4%).

Вторую (контрольную) группу составляли 6 детей, получавших нутритивную поддержку с использованием различных продуктов нерегулярно в связи с различными вкусовыми нарушениями, дефектами воспитания (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 3,8 ± 0,5 года. Соотношение между девочками и мальчиками было 1:1.

Характеристика клинических проявлений муковисцидоза и основные патогены, колонизирующие респираторный тракт, были сопоставимы в исследуемых группах (табл. 1).

Результаты исследования

При сравнении уровня физического развития было установлено, что пациенты, регулярно употреблявшие НУТРИНИдринк нейтральный в течение 6 мес, имели достоверно больший прирост индекса массы тела (ИМТ). Средний показатель в первой группе составил 17,5 ± 0,5 до лечения и 18,1 ± 0,3 после; во второй группе – 17,1 ± 0,8 и 16,8 ± 0,6 соответственно (разница статистически недостоверная).

За исследуемый период 6 мес среди пациентов первой группы зарегистрирована одна экстренная госпитализация по поводу обострения бронхолегочного процесса, во второй группе — таковых госпитализаций было 2 (φ = 1,861).

При изучении уровня носительства отдельных патогенов был выявлен ряд закономерностей. Полученные результаты представлены в табл. 2.

У всех детей в обеих группах было выявлено носительство патогенной и условно-патогенной микрофлоры.

Самым распространенным респираторным патогеном в обеих группах являлась *Pseudomonas aeruginosa*: 85,7% и 83,3% соответственно. Частота встречаемости данного возбудителя не изменилась после 6 мес наблюдения. Все пациенты получали профилактические курсы антисинегнойной терапии в соответствии с протоколами с использованием системных и ингаляционных антибактериальных препаратов.

Назофарингеальное носительство *Staphylococcus aureus* до начала исследования выявлялось в обеих группах с равной частотой, тогда как спустя 6 мес у одного пациента из второй

группы стафилококк был вытеснен более агрессивным возбудителем — синегнойной палочкой. При сравнении частоты носительства до начала наблюдения и через 6 мес достоверной разницы между группами получено не было (φ = 0,681) (табл. 2).

Candida albicans была выделена только у 3 пациентов первой группы в начале исследования и через 6 мес, тогда как во второй группе частота носительства грибов рода *Candida* за время наблюдения увеличилась с 2 до 4 пациентов (φ = 1,265) (табл. 2).

Все дети первой группы отмечали хорошую переносимость продукта питания, отсутствие побочных эффектов терапии.

Обсуждение результатов

Дети, получавшие дополнительное питание НУТРИНИдринк нейтральный в составе ежедневного рациона в течение 6 месяцев, имели лучшие показатели физического развития, что выражалось в больших значениях ИМТ. Статистических закономерностей получить не удалось в связи с малой численностью групп. Однако меньшая частота обострений, требующих госпитализаций, также косвенно указывает на преимущество пациентов исследуемой первой группы.

Среди пациентов, не получавших регулярной поддержки с использованием НУТРИНИдринк нейтральный, отмечено увеличение частоты колонизации респираторного тракта *Pseudomonas aeruginosa*, оцениваемого в качестве более агрессивного и опасного возбудителя.

Также дети из второй группы чаще являлись носителями *Candida albicans*. Причиной тому, вероятно, более высокая потребность в повторных курсах антибактериальной терапии и ослабление местного иммунитета на фоне снижения нутритивного статуса.

Заключение

Оптимальный сбалансированный состав высококалорийного продукта НУТРИНИдринк с пищевыми волокнами (нейтральный вкус) и его хорошая переносимость дают возможность использовать его длительно, не вызывая привыкания и вкусовых нарушений. Продукт хорошо переносится детьми.

Литература

1. Муковисцидоз: определение, диагностика, критерии, терапия / Под ред. Е. И. Кондратьевой, Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. М.: Компания БОРГЕС, 2016, 208 с.
2. Муковисцидоз / Под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2014. 672 с.
3. Diet for sick children / Fransis D. E. M (ed.). Oxford etc.: Blackwell, 1987.
4. *Gonska T.* The gut is a key player in cystic fibrosis malnutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016; 62 (4): 518–519.
5. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2018 год / Под ред. Е. Л. Амелиной, Н. Ю. Каширской, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, М. А. Стариновой, А. Ю. Воронковой. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2020. 68 с.
6. Регистр больных муковисцидозом Сибирского федерального округа Российской Федерации. 2017 год / Под ред. Л. П. Назаренко, Ю. А. Кондаковой, Е. И. Кондратьевой, С. А. Красовского, Е. Л. Амелиной, Н. А. Ильенковой, Е.Б. Павлиновой, Т. И. Сафоновой, А. В. Черняка. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019. 44 с.

Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени

Г. В. Волынец[1], *доктор медицинских наук*
А. И. Хавкин, *доктор медицинских наук, профессор*

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, *Москва*

Резюме. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — гидрофильная желчная кислота, которая является мощным антиоксидантом и в настоящее время используется в качестве «панацеи» для медикаментозного лечения широкого спектра заболеваний печени. Показана фармакокинетика УДХК, механизмы действия, а также использование УДХК при различных холестатических заболеваниях. УДХК широко используется в терапии различных заболеваний печени, а при холестатических заболеваниях она является препаратом терапии первой линии.
Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, защита гепатоцитов, холестатические болезни.

Ursodeoxycholic acid and hepatic diseases

G. V. Volynets, A. I. Khavkin

Abstract. Ursodeoxycholic acid (UDCA) is a hydrophilic bile acid, a potent antioxidant, which is currently used as a «panacea» for drug treatment of wide range of hepatic diseases. Pharmacokinetics and action mechanisms of UDCA were shown, as well as UDCA use in different cholestatic diseases. UDCA is widely used in the therapy of different hepatic diseases, and in cholestatic diseases, it is the first-line therapeutic drug.
Keywords: ursodeoxycholic acid, hepatocyte protection, cholestatic diseases.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная желчная кислота, которая является мощным антиоксидантом и в настоящее время используется в качестве «панацеи» для медикаментозного лечения широкого спектра заболеваний печени [1]. Известно также защитное действие УДХК и при других заболеваниях. Установлено, что УДХК регулирует поляризацию макрофагов [1], защищает от болезни Альцгеймера [2], болезни Паркинсона [3] и гепатотоксичности, вызванной алкоголем [4], вследствие улучшения функции митохондрий *in vivo* или *in vitro*. Показаны противовоспалительные эффекты УДХК [5]. Сообщается о ее положительном влиянии на обмен глюкозы и энергетический гомеостаз [1, 6], улучшении чувствительности к инсулину [7], ускорении энтерогепатической циркуляции желчных кислот [8] и важной роли в клеточном окислительно-восстановительном гомеостазе [9]. Проведенные исследования не показали явных побочных эффектов УДХК с нарушением клеточного гомеостаза [1, 10]. Более того, сообщалось, что УДХК можно сочетать с противоопухолевыми препаратами для усиления противоопухолевой активности [11–14]. Установлен очень сильный эффект УДХК как антиоксидантного средства при лечении первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и других холестатических заболеваний печени [15, 16], а также нефротоксичности, вызванной цисплатином, без снижения противоопухолевой активности цисплатина.

УДХК является одним из терапевтических препаратов первой линии, используемых для лечения холестатических болезней печени.

[1] Контактная информация: volynec_g@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.75.99.012

Фармакокинетика

После перорального введения фармакологических доз (10–15 мг/кг/сут) УДХК поглощается в основном в тонкой и в небольшом количестве — в толстой кишке путем пассивной неионной диффузии [17]. Поскольку критический pH мицеллообразования для УДХК близок к pH = 8, растворение УДХК в проксимальном отделе тощей кишки происходит путем солюбилизации в смешанных мицеллах других желчных кислот [17]. У пациентов с холестазом и сниженной секрецией желчных кислот абсорбция УДХК может быть снижена эндогенными желчными кислотами.

Вследствие энтерогепатической циркуляции из кишечника в портальный кровоток и в печень поступает около 50% УДХК [17], где она конъюгируется в основном с глицином и в меньшей степени — с таурином и затем активно секретируется в желчь. Хотя конъюгаты УДХК являются активными видами, опосредующими ее фармакологические эффекты при холестатических заболеваниях, даже при холестазах конъюгация в печени настолько эффективна, что этого достаточно для введения неконъюгированной молекулы. Степень обогащения УДХК в желчи после постоянного приема внутрь коррелирует с суточной дозой. Ежедневная доза от 13 до 15 мг/кг УДХК вызывает обогащение желчных кислот у пациентов с ПБЦ примерно на 40–50%. При увеличении дозы УДХК дополнительного обогащения не происходит из-за неспособности УДХК ингибировать синтез желчных кислот и эпимеризации УДХК до хенодезоксихолевой кислоты [17].

Конъюгаты УДХК всасываются главным образом в дистальном отделе подвздошной кишки, где они конкурируют за активный транспорт с эндогенными желчными кислотами и подвергаются энтерогепатической циркуляции. Неабсорбированные конъюгаты УДХК поступают в тол-

стую кишку, деконъюгируются и под влиянием кишечной микробиоты превращаются в литохолевую кислоту. Из-за низкой растворимости в воде большая часть образовавшейся литохолевой кислоты остается нерастворимой в содержимом толстой кишки. Фракция литохолевой кислоты, возвращающаяся в печень, подвергается сульфатированию, что в свою очередь приводит к выделению ее с калом.

В моче, даже у пациентов с холестатическим заболеванием печени, обнаруживается менее 5% дозы УДХК в виде конъюгатов и метаболитов, что свидетельствует о том, что элиминация ее через почки минимальна [17].

Механизмы действия УДХК

Все больше раскрываются механизмы, лежащие в основе положительного влияния УДХК при холестатических заболеваниях. Экспериментальные данные указывают на три основных механизма действия:

- защита холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот;
- стимуляция гепатобилиарной секреции;
- защита гепатоцитов от апоптоза, вызванного желчными кислотами.

Один или все эти механизмы могут иметь отношение к отдельным холестатическим расстройствам и/или различным стадиям холестатического заболевания печени.

Защита холангиоцитов

При высоких (от микромолярных до миллимолярных) концентрациях *in vitro* гидрофобные желчные кислоты (литохолевая, дезоксихолевая, хенодезоксихолевая и холевая) повреждают клеточные мембраны. Конъюгаты УДХК нейтрализуют действие гидрофобных желчных кислот [18, 19]. В мембранозащитные эффекты УДХК вовлечена модуляция структуры и состава смешанных фосфолипидных мицелл в желчи [19]. Поскольку высокие концентрации желчных кислот присутствуют только в просвете желчных протоков и повреждают прежде всего холангиоциты, актуальность влияния на них УДХК *in vitro*, по-видимому, ограничена билиарным деревом. От повреждения, вызванного гидрофобными желчными кислотами, мембраны холангиоцитов защищают фосфолипиды желчи путем образования смешанных мицелл с желчными кислотами.

В экспериментах на животных показано, что обогащение УДХК делает желчь более гидрофильной и менее цитотоксической. Введение внутрь УДХК снижает степень холангиоцеллюлярного повреждения, портального воспаления и пролиферации желчных протоков [20]. Аналогично у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и ПБЦ, получавших УДХК, воспалительная реакция вокруг желчных протоков была менее выраженной [21–25]. Прием УДХК предотвращал пролиферацию протоков, которая, как считается, индуцируется гидрофобными желчными кислотами, в том числе при лигировании желчных протоков [26].

Показано, что влияние УДХК на холангиоциты опосредовано Ca^{2+}- и протеинкиназой C-α (protein kinase C-α — PKC-α) зависимыми механизмами. Ca^{2+}- и PKC-α-зависимые механизмы способствуют антихолестатическому действию конъюгатов УДХК в гепатоцитах [27–29]. Таким образом, согласно концепции A. F. Hofmann [17], предполагается, что конъюгаты УДХК могут защищать холангиоциты от повреждения желчными кислотами путем стимуляции базолатеральной секреции и снижения концентрации гидрофобных желчных кислот в холангиоцеллюлярных клетках.

Стимуляция гепатобилиарной секреции

Общим для всех форм холестаза является нарушение образования желчи. Это приводит к задержке желчных кислот и других потенциально токсичных компонентов желчи в печени, что вызывает повреждение гепатоцитов с дальнейшим нарушением образования желчи и гепатоцеллюлярный апоптоз.

Экспериментально УДХК стимулирует секрецию желчных кислот и других органических анионов (например, глюкуронидов билирубина, глутатионовых конъюгатов) и предотвращает печеночный холестаз, вызванный гидрофобными желчными кислотами [21, 30]. В соответствии с этими наблюдениями, УДХК стимулирует секрецию желчных кислот в желчь у пациентов с ПБЦ и ПСХ [31] и снижает уровень в сыворотке крови билирубина [22, 24, 32–34] и эндогенных желчных кислот [35]. Таким образом, положительное действие УДХК при холестазе, вероятнее всего, связано с усилением выведения токсических соединений из гепатоцитов.

Секреторная способность гепатоцитов определяется количеством и активностью белков-носителей в апикальной мембране и может регулироваться как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровне. Было показано, что УДХК стимулирует экспрессию белков-транспортеров в гепатоцитах для дальнейшей секреции желчных кислот в желчные протоки [36] и нацеливает и внедряет молекулы транспортеров в мембрану канальцев [21, 37].

Благодаря положительной регуляции синтеза, апикальной вставки и активации белка-транспортера (Bile Salt Export Pump — BSEP), осуществляющего экскрецию желчных кислот из гепатоцита в желчные каналикулы, и белка множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance protein 2 — MRP2), который транспортирует органические катионы, протеин-2 при экспорте конъюгата, УДХК может усиливать поток желчи. Влияние УДХК на уровни мРНК и белка важно для длительной регуляции, тогда как влияние на внедрение белков-переносчиков в мембрану канальца и на активность белка-переносчика может определять кратковременную регуляцию секреции.

Апикальное введение белков-транспортеров

При холестазе нацеливание везикулярных белков на мембрану канальца нарушается. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что тауриновый конъюгат УДХК (ТУДХК) посредством сложной сети сигналов стимулирует гепатобилиарный везикулярный экзоцитоз и вставление белков-носителей в апикальную мембрану гепатоцита [21, 28, 29, 37–39]. Установлено также, что при холестазах ТУДХК значительно повышает уровень белка MRP2 в мембранах канальцев, что улучшает насосную функцию для экспорта конъюгата и тем самым стимулирует секрецию потенциально токсичных соединений в желчь с последующим их выведением [27].

Критическим для ТУДХК-индуцированного экзоцитоза в модели перфузированной печени крысы, по-видимому, является цитозольный свободный кальций [Ca^{2+}] [28]. Устойчивое повышение [Ca^{2+}] в изолированных гепатоцитах вызывает именно ТУДХК, а не тригидрокситауро-холевая желчная кислота [28, 40]. ТУДХК также изби-

рательно индуцирует транслокацию Ca^{2+}-чувствительной α-изоформы протеинкиназы С (PKC) — ключевого медиатора регулируемого экзоцитоза — в гепатоцеллюлярные мембраны и активирует мембраносвязанную PKC [29, 41]. Ингибирование PKC-α бисиндолилмалеимидом I заметно ухудшает ТУДХК-индуцированную секрецию модельного субстрата динитрофенил-S-глутатиона MRP2 при экспериментальном холестазе, что решительно подтверждает идею о том, что Ca^{2+}- и PKC-α-зависимые механизмы оказывают, по крайней мере частично, антихолестатические эффекты ТУДХК [27].

Канальцевая секреция желчных кислот в нормальной печени может быть увеличена с помощью ТУДХК через альтернативные сигнальные пути, независимые от PKC [37, 39]. Активация малого GTP-связывающего белка Ras и митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) внеклеточной сигнальной киназой (Erk) — Erk-1 и Erk-2, с одной стороны, и Ras/Raf-независимой p38MAPK, с другой, опосредует ТУДХК-индуцированную секрецию желчных кислот в перфузированной печени крысы [37, 39]. ТУДХК индуцирует временную и зависимую от концентрации активацию p38MAPK и Erk-2. Это сопровождается усилением введения BSEP в канальцевую мембрану и увеличением экскреции таурохолевой кислоты [37].

Таким образом, конъюгаты УДХК могут улучшить нарушенную секреторную способность печени при холестазах, модулируя сложные внутриклеточные сигнальные каскады, включая кальций, PKC-α и различные MAPK.

Активация/инактивация белков-транспортеров

Фосфорилирование/дефосфорилирование белков-транспортеров в месте их действия может быть третьим механизмом, посредством которого УДХК модулирует апикальную секрецию в гепатоцитах. Установлено, что транспортная способность BSEP увеличивается посредством PKC-α-опосредованного фосфорилирования [42, 43]. Поскольку установлено, что тауролитохолевая кислота селективно транслоцирует PKC-α в канальцевые мембраны [44], привлекательным является предположение, что холестатические желчные кислоты (например, тауролитохолевая) и антихолестатические (например, ТУДХК) путем дифференциальной модуляции изоформ PKC [27, 44] непосредственно влияют на транспортерную активность в мембране канальца [42, 43].

Холангиоциты способствуют образованию желчи путем выделения жидкости, богатой HCO_3^-. При муковисцидозе Cl^--зависимая секреция HCO_3^- обычно нарушается из-за мутации гена *CFTR*, который кодирует Ca^{2+}-независимый канал Cl^-. Известно, что УДХК стимулирует секрецию HCO_3^-. Было высказано предположение, что УДХК может стимулировать секрецию холангиоцитами HCO_3^- с помощью Ca^{2+}-зависимых механизмов посредством активации Ca^{2+}- и Cl^--зависимых каналов и сопутствующей стимуляции обмена Cl^-/HCO_3^- через анионит-2. УДХК напрямую увеличивает $[Ca^{2+}]$ в холангиоцитах и индуцирует мембранное связывание Ca^{2+}-зависимой PKC-α с помощью механизмов, сходных с теми, которые наблюдаются в гепатоцитах [28, 29, 40, 41, 45]. Конъюгаты УДХК также косвенно увеличивают $[Ca^{2+}]$ в холангиоцитах, возможно, путем стимуляции секреции билиарной АТФ, которая затем может индуцировать Ca^{2+}-зависимую секрецию Cl^- через апикальные рецепторы АТФ [46]. Интересно, что экспрессия анионообменника-2 и секреция бикарбоната нарушаются у пациентов с ПБЦ и повышаются после лечения УДХК [47, 48].

Таким образом, стимуляция холангиоцеллюлярной секреции HCO_3- может способствовать антихолестатическому эффекту УДХК по крайней мере при некоторых холестатических заболеваниях, при которых секреция HCO_3- нарушена.

Защита от билиарного кислотно-индуцированного апоптоза

Основной формой гибели гепатоцитов при холестатических заболеваниях является апоптоз [49]. Это связано с патогенным действием накопленных при холестазе в клетках печени гидрофобных желчных кислот [49]. В гепатоцитах гликохенодезоксихолевая кислота или гликодезоксихолевая кислота индуцируют апоптоз за счет лиганд-независимой активации рецептора смерти Fas [50] с последующей активацией каспазы-8 и проапоптотической молекулы BID. BID шаперонным способом проникает в другую проапоптотическую молекулу BAX в митохондриальной мембране. Таким образом индуцируется проницаемость наружной мембраны митохондрий (mitochondrial membrane permeability transition — MMPT), увеличивающая проницаемость для ионов внутренней мембраны митохондрий. Затем следует отек митохондрий, высвобождение цитохрома С в цитозоль, взаимодействие цитохрома С с активирующим апоптотическую протеазу фактором-1, последующая активация каспазы-9 и апоптотическая гибель клеток [49].

Антиапоптотическое действие УДХК связано со снижением MMPT и выбросом митохондриального цитохрома С [49, 51, 52]. УДХК посредством активации рецептора эпидермального фактора роста и MAPK индуцирует сигнал выживания в гепатоцитах, который способствует антиапоптотическому эффекту [5, 53]. Однако положительное влияние УДХК на антиапоптотические механизмы при холестатических заболеваниях в настоящее время остается неясным.

Обсуждается ряд других потенциальных мест действия УДХК при хронических холестатических заболеваниях. Наблюдается модуляция клеточно-опосредованного иммунитета с помощью УДХК, такая как изменение аберрантной экспрессии молекул HLA класса I на гепатоцитах [32, 54], но, по-видимому, она является вторичной по отношению к антихолестатическому эффекту УДХК. Исследования *in vitro* показали прямое иммуномодулирующее действие УДХК на секрецию цитокинов периферическими моноцитами. Однако физиологическая значимость этих исследований была поставлена под сомнение из-за методологических проблем [55].

Терапевтическое использование и эффективность УДХК

Первичный билиарный цирроз

ПБЦ начинается с воспалительного поражения межлобулярных желчных протоков неизвестной этиологии, что приводит к разрушению желчных протоков, фиброзу и, наконец, к циррозу печени. Поскольку причина заболевания неизвестна, для сдерживания его развития терапия должна быть направлена на подавление основных патогенетических процессов.

Исследования по использованию УДХК при ПБЦ показали, что УДХК в дозах от 13 до 15 мг/кг/сут улучшает химический состав печени, включая уровень билирубина, являющийся важным прогностическим маркером при ПБЦ

[23, 24, 56, 57], оценку риска Мейо [33] и гистологические изменения печени [23, 24]. Это может задержать прогрессирование заболевания до тяжелого фиброза или цирроза [58]. Показано также, что, наряду с заметным снижением уровня билирубина и всех других сывороточных маркеров холестаза в сыворотке крови, у пациентов, получавших лечение в течение 4 лет, время до трансплантации печени или смерти значительно увеличивалось [59]. При лечении в течение двух лет явного улучшения показателей выживаемости или сроков проведения трансплантации печени, а также смертности после трансплантации не наблюдалось [46]. Назначение УДХК в дозе 7,7 мк/кг/сут в течение 24 месяцев при ПБЦ было малоэффективным [61]. Дозы УДХК 7,7 и 10 мг/кг/сут при ПБЦ в настоящее время считаются слишком низкими. Для достижения статистически достоверной оценки терапевтической эффективности УДХК при ПБЦ необходимы более длительные исследования.

Первичный склерозирующий холангит

ПСХ — это хроническое холестатическое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется хроническим перидуктальным воспалением внутри- и внепеченочных желчных протоков, приводящим к облитерирующему фиброзу, гибели желчных протоков и билиарному циррозу.

Хотя несколько рандомизированных контролируемых исследований показали, что УДХК в дозе от 13 до 15 мг/кг/день улучшает сывороточные биохимические показатели, отражающие функцию печени, в том числе важного прогностического маркера ПСХ — билирубина, ни одно из исследований не установило влияния на прогрессирование заболевания или выживаемость пациентов без трансплантации печени [25, 32, 34]. Тем не менее S. A. Mitchell с соавт. [62] установили, что лечение ПСХ высокой дозой (20 мг/кг/сут) УДХК может оказать положительное влияние на гистологическую картину, данные холангиографии и прогнозируемую выживаемость, и предположили, что терапия пациентов с ПСХ высокими дозами УДХК является многообещающей, но необходимо проведение крупных контролируемых исследований. Предполагается, что у пациентов с ПСХ абсорбция УДХК снижается из-за нарушенного подщелачивания желчи измененным эпителием желчных протоков. Следовательно, для успешного лечения может потребоваться более высокая доза УДХК. Если ответа на лечение УДХК нет, должно быть исключено доминирование стриктуры желчного протока [63].

Внутрипеченочный холестаз беременных

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХБ) является наиболее распространенным заболеванием печени во время беременности. Он характеризуется транзиторным холестазом и кожным зудом, которые появляются во время беременности и купируются в послеродовом периоде [64]. У плода, особенно если у беременной с ВПХБ имеет место высокий уровень желчных кислот (> 40 мкмоль/л), могут быть серьезные осложнения, а риск мертворождения увеличивается, когда концентрации желчных кислот в сыворотке крови ⩾ 100 мкмоль/л [65]. Центральными в патогенезе этого заболевания являются репродуктивные гормоны. ВПХБ чаще встречается при многоплодной беременности и у женщин, получавших лечение от бесплодия или кожного зуда, вызванного оральными контрацептивами [66]. Заболевание обычно начинается в третьем триместре беременности, когда концентрации гормонов выше и способны снижать активность BSEP [67]. Вероятен рецидив холестаза при последующих беременностях.

Для улучшения симптомов при ВПХБ используются такие препараты, как холестирамин, дексаметазон, S-аденозил-1-метионин, Рифампицин и УДХК [68, 69].

УДХК используется в терапии первой линии, она способна уменьшать как осложнения у матери, так и неблагоприятное внутриутробное влияние на плод при ВПХБ [70], в большинстве случаев улучшать клинические проявления и биохимические показатели матери [64]. Беременным с предшествующим ВПХБ и гибелью плода следует начинать терапию УДХК на ранних сроках беременности.

Поражение печени при муковисцидозе

Муковисцидоз — это генетически детерминированное заболевание, вызванное мутациями гена *CFTR*, которые приводят к образованию вязких секретов, в том числе желчи. Это может привести к образованию пробок в желчных протоках, обструкции желчных путей, очаговому фиброзу и фокальному билиарному циррозу.

Установлено, что использование УДХК в течение одного года улучшает биохимические маркеры холестаза, состояние питания и общее состояние пациентов с муковисцидозом [71]. Сообщалось также о гистологическом улучшении ткани печени [72]. Однако прогностическая значимость этих результатов остается неясной. Более высокая доза УДХК (20 мг/кг/сутки), по-видимому, более эффективна, чем более низкая (10 мг/кг/сутки), потому что кишечная абсорбция УДХК и, как следствие, обогащение желчи УДХК может быть нарушена вследствие недостаточности поджелудочной железы при этом заболевании [73].

УДХК — эффективное и безопасное средство лечения холестатической болезни печени при муковисцидозе.

Прогрессирующие формы семейного внутрипеченочного холестаза

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВПХ) представляет собой гетерогенную группу аутосомно-рецессивных заболеваний с дебютом, как правило, в детском возрасте, характеризующуюся внутрипеченочным холестазом вследствие дефектов синтеза желчи или ее экскреции [74]. Ранее были идентифицированы три различных типа ПСВПХ [74–78]: прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1-го типа (ПСВПХ-1), который связан с мутацией гена *ATP8B1*, кодирующего аминофосфолипидные ферменты (белок familial intrahepatic cholestasis — FIC1), переносящие фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин с одной стороны бислоя синусоидальной мембраны на другой; прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 2-го типа (ПСВПХ-2), также известный как дефицит белка, выполняющего функцию транспортного насоса солей желчных кислот (BSEP), кодируемого геном *ABCB11*; прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 3-го типа (ПСВПХ-3), известный как дефицит Р-гликопротеина, ассоциирующегося с дефицитом белка MDR3, ответственного за множественную лекарственную резистентность класса III (multidrug resistance — MDR3), кодируемого геном *ABCB4*.

Разработка таких методов диагностики, как секвенирование нового поколения (next generation sequencing — NGS) и полноэкзомное секвенирование (whole-exome sequencing — WES), позволила обнаружить такие новые гены, как ген

белка плотных межклеточных соединений-2 (Tight junction protein 2 — *TJP2*) [79] и ген *NR1H4*, кодирующий экспрессию фарнезоидного ядерного Х-рецептора (Farnesoid X Receptor — FXR) [80], отвечающие соответственно за ПСВПХ4 и ПСВПХ5 [81, 82]. Наконец, сообщалось о мутации в гене миозина 5В (*MYO5B*), ответственного за ПСВПХ-подобную форму заболевания — врожденную атрофию микроворсинок тонкого кишечника [83, 84].

В стартовом лечении детей с ПСВПХ важным является назначение УДХК [85], в то время как панкреатические ферменты и жирорастворимые витамины показаны при наличии симптомов, связанных с кишечными проявлениями заболевания (включая панкреатит) [77]. Для лечения кожного зуда при ПСВПХ также используются холестирамин и рифампицин [78]. Когда медикаментозная терапия не сопровождается успехом, для частичного отведения желчи следует использовать назобилиарный дренаж, который также помогает отобрать потенциальных кандидатов для оперативного лечения.

При ПСВПХ-3 пациенты с остаточной секрецией фосфатидилхолина и экспрессией MDR3, особенно те, которые имеют миссенс-мутации, в 70% случаев отвечают на лечение УДХК [86], в то время как пациентам с печеночной недостаточностью, связанной с ПСВПХ-3, следует проводить трансплантацию печени.

Непрогрессирующие формы внутрипеченочного холестаза

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВПХ) — это генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся периодическим возникновением тяжелого холестаза (минимум двух эпизодов желтухи) [87]. Клиническая картина, как правило, менее агрессивна, чем ПСВПХ [79]. ДРВПХ обычно дебютирует позже, чем ПСВПХ, и не является прогрессирующим. Известны две генетические особенности рецессивных наследственных форм ДРВПХ: ДРВПХ-1 возникает при мутациях гена *ATP8B1*, в то время как ДРВПХ-2 — при мутациях в гене *ABCB11*.

ДРВПХ сопровождается непрогрессирующим течением, так как функция белка, кодируемого геном *ABCB11*, нарушена лишь частично [88]. Триггерами дебюта заболевания могут быть беременность, инфекции или лекарственные препараты, прежде всего такие как оральные контрацептивы. Кожный зуд обычно отмечается перед появлением желтухи. Между приступами холестаза лабораторные показатели возвращаются в нормальный диапазон, и пациент чувствует себя хорошо.

Лечение ДВРПХ симптоматическое, направлено на уменьшение частоты приступов холестаза и предотвращение их рецидивов. Используются УДХК, холестирамин, кортикостероиды, рифампицин, антигистаминные препараты, фенобарбитал и карбамазепин [87]. При печеночной недостаточности целесообразно проведение детоксикации с помощью экстракорпорального диализа с использованием альбумина как молекулярного адсорбента [89]. В отдельных случаях может рассматриваться оперативное лечение, направленное на частичное отведение желчи [90].

Хроническая болезнь «трансплантат против хозяина»

Болезнь «трансплантат против хозяина», вовлекающая печень, может вызвать холестаз. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что профилактическое введение УДХК у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга с препаративной схемой «бусульфан + циклофосфамид», снижало частоту осложнений со стороны печени [91].

Лекарственно индуцированный холестаз

Лекарственно индуцированные поражения печени (ЛИПП) представляют собой серьезную проблему общественного здравоохранения, на которую приходится около 5% случаев госпитализации по поводу желтухи и более 40% случаев гепатита у взрослых старше 50 лет [92]. ЛИПП являются наиболее распространенной причиной острой фульминантной печеночной недостаточности (более чем в 50% случаев) [93]. Сообщалось, что различные заболевания печени вызывают растительные лекарственные средства. Приблизительно 30% ЛИПП являются холестатическими (лекарственно индуцированный холестаз — ЛИХ) [94]. Перечень лекарств, которые могут вызывать холестаз, включает нестероидные противовоспалительные препараты, антигипертензивные, антидиабетические, противосудорожные препараты, гиполипидемические средства и психотропные препараты [92]. Показано, что 27% женщин с ВПХБ в анамнезе жаловались на кожный зуд при приеме оральных контрацептивов или во второй половине менструального цикла [66].

Клиническим проявлением ЛИХ может быть острый или хронический гепатит. Холестаз часто протекает бессимптомно, а лабораторные показатели лишь незначительно увеличиваются [93]. Иногда присутствуют кожный зуд, ксантомы и/или меланодермия.

Наблюдения за этими случаями нарушения печени предполагают, что эффективным может быть лечение УДХК [49].

Хотя УДХК использовалась для лечения холестатических заболеваний печени несколько десятилетий, основные механизмы ее антихолестатического действия только сейчас раскрываются. Дальнейшие усилия будут сосредоточены на определении клинического использования УДХК, помимо тех показаний, которые были установлены до сих пор, на оптимизированных схемах дозирования, а также на дальнейшем выяснении потенциальных механизмов действия УДХК. Среди них предположение, что УДХК индуцирует цитохром Р450 3А4 (CYP3A4) — фермент, метаболизирующий желчные кислоты, лекарственные препараты и холестерин [95]. Особый интерес вызывает гипотеза о том, что УДХК снижает концентрацию гидрофобных желчных кислот в холангиоцеллюлярных клетках.

Холестатический кожный зуд

Кожный зуд является характерным симптомом нескольких серьезных заболеваний, включая холестаз. Холестатический зуд способен вызывать ограничения жизнедеятельности до такой степени, что может быть предложена трансплантация печени. Частота и тяжесть зуда варьируют в зависимости от причины холестаза. С особенно тяжелым зудом, как правило, связаны синдром Алажилля, ПСВПХ и реже — билиарная атрезия и склерозирующий холангит [96, 97].

Холестатический зуд, по крайней мере частично, объясняется стимуляцией кожных нервных окончаний вследствие задержки желчных кислот в коже. Зуд снимается с помощью терапии, направленной на снижение концентрации желчных кислот в сыворотке крови [98]. Кроме того, паци-

енты, страдающие первичным дефицитом желчных кислот, испытывают кожный зуд несмотря на гепатоцеллюлярный холестаз, и у этих пациентов сообщалось об усилении зуда в случаях передозировки желчных кислот [99]. Корреляция между концентрацией желчных кислот в сыворотке крови и интенсивностью зуда еще не установлена.

В лечении, независимо от причины зуда, с самого начала должны быть приняты различные меры общего характера. К ним относятся: терапия кожного ксероза (ежедневное нанесение смягчающих средств на кожу, использование коротких теплых душей вместо горячих ванн), предотвращение царапин на пораженных участках кожи и избегание определенных тканей (например, шерсти), которые усиливают зуд. Для любых других состояний, связанных с холестатическим зудом, следует применять специальные методы лечения, которые при необходимости должны назначаться специалистом.

При хроническом холестазе широко назначается УДХК в суточной дозе 600 мг/м^2 в сутки. Эта гидрофильная третичная желчная кислота увеличивает скорость абсорбции гидрофобных желчных кислот [100, 101]. Тем не менее ее эффективность для уменьшения зуда при ПСВПХ и других хронических холестатических заболеваниях малоэффективна [102–105].

Гипофосфолипид-ассоциированная желчнокаменная болезнь

Мутации в генах *FIC* ответственны также за формирование гипофосфолипид-ассоциированной желчнокаменной болезни (ГФАЖКБ). Дефицит белка, кодируемого геном *ABCB4*, может вызывать ЖКБ у молодых людей, не имеющих других известных факторов риска ее развития. Распространенность ГФАЖКБ неизвестна, однако соотношение мужчин и женщин составляет примерно 1:3. Тем не менее до 10% населения Европы и Америки имеют камни в желчном пузыре, а в 25% случаев отмечаются симптомы этого заболевания [106]. ГФАЖКБ сопровождается внутрипеченочным холелитиазом, симптомы которого часто отмечаются после холецистэктомии и хорошо купируются при использовании УДХК [70]. Снижение секреции фосфолипидов в желчь снижает растворимость холестерина, способствуя его кристаллизации и образованию желчных камней. Для диагностики ГФАЖКБ необходимы как минимум два из следующих критериев [107]:

- симптоматика ЖКБ у пациентов молодого возраста (до 40 лет);
- внутрипеченочные эхогенные очаги или микролитиаз при УЗИ;
- рецидив билиарных симптомов после холецистэктомии.

Заключение

УДХК широко используется в терапии различных заболеваний печени, а при холестатических заболеваниях она является препаратом терапии первой линии. Хотя во многих случаях лечение УДХК не является патогенетическим, ее применение сопровождается уменьшением кожного зуда, улучшением биохимических показателей и улучшает результаты гистологических и холангиографических исследований. Поэтому проводимое лечение является благоприятным и направлено больше на купирование осложнений при холестатических заболеваниях. Все пациенты, получавшие УДХК при ПСХ, имели более благоприятное течение заболевания с более редким появлением серьезных осложнений. Наиболее удобной формой для применения у детей

Капсулы 250 мг | Таблетки 500 мг | Суспензия 250 мг/5мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственные формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции

Dr.Falk эксперт в гепатологии и гастроэнтерологии

Реклама

[1] Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. – М., 2017. – С. 39.

в плане подбора дозы является суспензия УДХК (Урсофальк суспензия). Следует отметить, что референтным препаратом УДХК в Российской Федерации и Евросоюзе является препарат Урсофальк, с которым сравнивается эффективность других препаратов УДХК. ■

Статья выполнена в рамках Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидизирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения». Номер госрегистрации АААА-А18-118051790107-2.

Литература

1. *Chen Y. S., Liu H. M., Lee T. Y.* Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice // Cells. 2019, Mar 16; 8 (3). pii: E253. DOI: 10.3390/cells8030253.
2. *Bell S. M., Barnes K., Clemmens H., Al-Rafiah A. R., Al-Ofi E. A., Leech V., Bandmann O., Shaw P. J., Blackburn D. J., Ferraiuolo L., Mortiboys H.* Ursodeoxycholic Acid Improves Mitochondrial Function and Redistributes Drp1 in Fibroblasts from Patients with Either Sporadic or Familial Alzheimer's Disease // J Mol Biol. 2018, Oct 19; 430 (21): 3942-3953. DOI: 10.1016/j.jmb.2018.08.019.
3. *Abdelkader N. F., Safar M. M., Salem H. A.* Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Apoptotic Cascade in the Rotenone Model of Parkinson's Disease: Modulation of Mitochondrial Perturbations // Mol Neurobiol. 2016, Mar; 53 (2): 810–817. DOI: 10.1007/s12035-014-9043-8.
4. *Manley S., Ding W.* Role of farnesoid X receptor and bile acids in alcoholic liver disease // Acta Pharm Sin B. 2015, Mar; 5 (2): 158–167. DOI: 10.1016/j.apsb.2014.12.011.
5. *Bellentani S.* Immunomodulating and anti-apoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2005, Feb; 17 (2): 137–140. DOI: 10.1097/00042737-200502000-00001.
6. *Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L. E.* Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // Pharmacol Res. 2018 Sep; 135: 144–149. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
7. *Ma H., Sales V. M., Wolf A. R., Subramanian S., Matthews T. J., Chen M., Sharma A., Gall W., Kulik W., Cohen D. E., Adachi Y., Griffin N. W., Gordon J. I., Patti M. E., Isganaitis E.* Attenuated Effects of Bile Acids on Glucose Metabolism and Insulin Sensitivity in a Male Mouse Model of Prenatal Undernutrition // Endocrinology. 2017, Aug 1; 158 (8): 2441-2452. DOI: 10.1210/en.2017-00288.
8. *Zhang Y., Jiang R., Zheng X., Lei S., Huang F., Xie G., Kwee S., Yu H., Farrar C., Sun B., Zhao A., Jia W.* Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation // Br J Pharmacol. 2019, Aug; 176 (16): 2848–2863. DOI: 10.1111/bph.14705.
9. *Ducker G. S., Chen L., Morscher R. J., Ghergurovich J. M., Esposito M., Teng X., Kang Y., Rabinowitz J. D.* Reversal of Cytosolic One-Carbon Flux Compensates for Loss of the Mitochondrial Folate Pathway // Cell Metab. 2016, Oct 11; 24 (4): 640–641. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.09.011.
10. *Ozcan U., Yilmaz E., Ozcan L., Furuhashi M., Vaillancourt E., Smith R. O., Görgün C. Z., Hotamisligil G. S.* Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes // Science. 2006, Aug 25; 313 (5790): 1137–1140. DOI: 10.1126/science.1128294.
11. *Dos Santos N. A., Carvalho Rodrigues M. A., Martins N. M., dos Santos A. C.* Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update // Arch Toxicol. 2012, Aug; 86 (8): 1233–1250. DOI: 10.1007/s00204-012-0821-7.
12. *Goossens J. F., Bailly C.* Ursodeoxycholic acid and cancer: From chemoprevention to chemotherapy // Pharmacol Ther. 2019, Nov; 203: 107396. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396.
13. *Lee S., Cho Y. Y., Cho E. J., Yu S. J., Lee J. H., Yoon J. H., Kim Y. J.* Synergistic effect of ursodeoxycholic acid on the antitumor activity of sorafenib in hepatocellular carcinoma cells via modulation of STAT3 and ERK // Int J Mol Med. 2018, Nov; 42 (5): 2551–2559. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3807.
14. *Van Heumen B. W., Roelofs H. M., Te Morsche R. H., Marian B., Nagengast F. M., Peters W. H.* Celecoxib and tauro-ursodeoxycholic acid co-treatment inhibits cell growth in familial adenomatous polyposis derived LT97 colon adenoma cells // Exp Cell Res. 2012, Apr 15; 318 (7): 819–827. DOI: 10.1016/j.yexcr.2012.02.004.
15. *Goet J. C., Hirschfield G. M.* Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary Biliary Cholangitis treatment and management guidelines // Frontline Gastroenterol. 2019, Jul; 10 (3): 316–319. DOI: 10.1136/flgastro-2018-101109.
16. *Hirschfield G. M., Dyson J. K., Alexander G. J. M., Chapman M. H., Collier J., Hübscher S., Patanwala I., Pereira S. P., Thain C., Thorburn D., Tiniakos D., Walmsley M., Webster G., Jones D. E. J.* The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines // Gut. 2018, Sep; 67 (9): 1568–1594. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-315259.
17. *Hofmann A. F.* Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // Scand J Gastroenterol Suppl. 1994; 204: 1–15. DOI: 10.3109/00365529409103618.
18. *Güldütuna S., Zimmer G., Imhof M., Bhatti S., You T., Leuschner U.* Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate // Gastroenterology. 1993, Jun; 104 (6): 1736-1744. DOI: 10.1016/0016-5085 (93)90653-t.
19. *Heuman D. M., Bajaj R. S., Lin Q.* Adsorption of mixtures of bile salt taurine conjugates to lecithin-cholesterol membranes: implications for bile salt toxicity and cytoprotection // J Lipid Res. 1996; 37: 562–573. PMID: 8728319.
20. *Van Nieuwkerk C. M., Elferink R. P., Groen A. K., Ottenhoff R., Tytgat G. N., Dingemans K. P., van den Bergh Weerman M. A., Offerhaus G. J.* Effects of Ursodeoxycholate and cholate feeding on liver disease in FVB mice with a disrupted mdr2 P-glycoprotein gene // Gastroenterology. 1996, Jul; 111 (1): 165–171. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698195.
21. *Beuers U., Bilzer M., Chittattu A., Kullak-Ublick G. A., Keppler D., Paumgartner G., Dombrowski F.* Tauroursodeoxycholic acid inserts the apical conjugate export pump, Mrp2, into canalicular membranes and stimulates organic anion secretion by protein kinase C-dependent mechanisms in cholestatic rat liver // Hepatology. 2001; 33 (5): 1206–1216. DOI: 10.1053/jhep.2001.24034.
22. *Heathcote E. J., Cauch-Dudek K., Walker V., Bailey R. J., Blendis L. M., Ghent C. N., Michieletti P., Minuk G. Y., Pappas S. C., Scully L. J.,* et al. The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis // Hepatology. 1994, May; 19 (5): 1149–1156. PMID: 8175136.
23. *Parés A., Caballería L., Rodés J., Bruguera M., Rodrigo L., García-Plaza A., Berenguer J., Rodríguez-Martínez D., Mercader J., Velicia R.* Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Spanish Association for the Study of the Liver // J Hepatol. 2000; 32 (4): 561–566. DOI: 10.1016/s0168-8278 (00)80216-0.
24. *Poupon R. E., Balkau B., Eschwege E., Poupon R.* A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group // N Engl J Med. 1991; 324 (22): 1548-1554. DOI: 10.1056/NEJM199105303242204.

За полным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Идиопатическое воспаление орбиты и глюкокортикостероиды как первая линия терапии: обзор литературы

И. А. Левашов[1]
А. А. Яровой, *доктор медицинских наук*
БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, *Сургут*

Резюме. Воспаление в глазницах может возникать в качестве локальных проявлений системных заболеваний, при инфекционных и неопластических процессах, а также идиопатически. Для разработки новых протоколов ведения пациентов с идиопатическим воспалением орбиты требуется более глубокое понимание патологических основ заболевания и тесное сотрудничество с врачами других специальностей, в особенности ревматологами и трансплантологами.
Ключевые слова: идиопатическое воспаление орбиты, диагноз исключения, глюкокортикостероиды.

Idiopathic orbital disease and corticosteroids as first-line treatment: literature review

I. A. Levashov, A. A. Yarovoy
Abstract. Orbital inflammation may occur as local manifestation of systemic disease, in infections, neoplasms and as idiopathic process. Development of new therapeutic modalities requires more fundamental comprehension of the disease and collaboration with other medical specialists, especially rheumatologists and transplantologists.
Keywords: idiopathic orbital disease, diagnosis of exclusion, corticosteroids.

Воспаление в глазницах может возникать в качестве локальных проявлений системных заболеваний, при инфекционных и неопластических процессах, а также идиопатически. Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний орбиты является сложной задачей ввиду редкости этих патологий, изолированного анатомического расположения поражаемых структур и крайне разнообразной этиологии воспалительных процессов. При этом диагноз имеет принципиальное значение, так как он определяет необходимость проведения активной противовоспалительной терапии.

В дифференциальной диагностике орбитальной патологии используются инструментальные методы (УЗИ, МРТ, КТ, допплерография), лабораторные тесты (общий и биохимический анализ крови, в том числе на тиреоидные гормоны, серология) и различные виды биопсии (тонкоигольная аспирационная биопсия, трепанобиопсия, инцизионная, эксцизионная).

При воспалении в первую очередь необходимо исключить инфекционные заболевания — пресептальный и орбитальный целлюлит. Эти состояния характеризуются острой клинической картиной и обычно возникают на фоне инфекции или травмы придаточного аппарата глаза или околоносовых пазух. Пресептальный и орбитальный целлюлит обычно сопровождаются системными признаками воспаления в виде фебрильной температуры и лейкоцитоза. Это потенциально жизнеугрожающие состояния, требующие госпитализации и системной антибиотикотерапии.

Одним из самых распространенных состояний [1, 2], сопровождающихся воспалительными изменениями тканей орбиты, является эндокринная офтальмопатия (ЭОП). Это заболевание развивается на фоне болезни Грейвса или хронического аутоиммунного тиреоидита, в его основе лежит взаимодействие специфических антител с рецепторами тиреотропного гормона и орбитальными фибробластами, что вызывает воспаление в экстраокулярных мышцах (ЭОМ), орбитальной клетчатке или слезной железе. В соответствии с рекомендациями EUGOGO [3] оценивается тяжесть заболевания и принимается решение о терапии глюкокортикостероидами (ГКС). Терапевтические опции ГКС включают пероральный прием преднизолона, внутривенное введение метилпреднизолона и парабульбарные инъекции бетаметазона.

Неспецифическое, или идиопатическое, воспаление орбиты — группа заболеваний, основным звеном патогенеза которых также является воспаление. Другое название, псевдотумор, отражает их способность мимикрировать под онкологический процесс. В 1905 г. Birch-Hirschfeld впервые описал феномен новообразования без характерной для опухоли гистологии, назвав его «orbital pseudotumor» [4], и позднее отнес к нему проявления самых различных заболеваний [5, 6]. Термин получил широкое распространение, несмотря на его ограниченную значимость [5], но в настоящее время

[1] Контактная информация:
mesmerizz3d@gmail.com
DOI: 10.26295/OS.2020.64.89.013

применяется в узком контексте как синоним идиопатического воспаления орбиты (ИВО).

В отечественной литературе [7] выделяют три клинические формы заболевания: идиопатический миозит, васкулит и дакриоаденит, а склероз орбиты рассматривается как исход всех трех форм. Следует отдельно упомянуть классификацию на основании инструментальных методов исследования [8]. В соответствии с ней выделяют следующие формы заболевания: дакриоаденит, миозит, оптический периневрит, целлюлит, апицит (синдром Толоса–Ханта), перисклерит, склерозирующее воспаление орбиты или наличие локального очага. Неспецифическое воспаление обычно затрагивает сразу несколько структур орбиты.

ИВО является диагнозом исключения при необнаружении системных и локальных заболеваний, способных вызвать воспалительный процесс в орбите.

ИВО представляет 5–6% патологии орбиты [1, 2, 9, 10]. Идиопатический процесс обычно носит односторонний характер, но в 26% случаев может быть и двусторонним (как при первом визите, так и в ходе наблюдения). Заболевание проявляется периорбитальным отеком (75%), покраснением глаз (48%), экзофтальмом (32–79%), птозом (25%), хемозом (18–42%), ограничением подвижности ЭОМ (31–61%) и оптической нейропатией (7%) [1, 11]. Пациенты могут предъявлять жалобы на боль (24–69%), двоение (31%), асимметрию лица, нарушения зрительных функций. Заболевание может начинаться как остро [1, 9], так и иметь постепенное начало [9, 12]. Средний возраст пациентов — 45 лет [13], но не исключены эпизоды ИВО у детей, по разным данным — в 6–17% случаев [14]. ИВО чаще наблюдается у женщин среднего возраста, гендерное соотношение составляет 1,8:1, при этом показатель может варьировать в различных подгруппах псевдотумора, например, в соотношении 5:1 при воспалении верхушки орбиты (синдром Толоса–Ханта) [1].

Гистологически ИВО характеризуется клеточным инфильтратом, состоящим преимущественно из зрелых лимфоцитов, изменениями соединительной ткани по типу отека, фиброза или склероза, периваскулитом и другими изменениями вовлеченных в воспалительный процесс структур орбиты [6]. Гистологическая картина может быть схожа с таковой при системных и локальных воспалительных процессах установленной этиологии, а также отличаться между собой в различных частях пораженных тканей [6], поэтому при ее оценке следует учитывать, что конкретный образец может оказаться нерепрезентативным для всего патологического процесса. Гистологическое заключение не позволяет установить окончательный диагноз ИВО и является элементом его комплексной диагностики.

Материалы и методы исследования

В формате повествовательного обзора проанализировано 30 литературных и сетевых источников при использовании поисковых систем PubMed, Google Scholar и eLIBRARY с ключевыми поисковыми запросами «orbital pseudotumor», «idiopathic orbital inflammation» и «orbital inflammatory disease», «псевдотумор».

Диагнозы исключения

Воспаление орбиты может быть проявлением различных системных заболеваний, таких как саркоидоз, гранулематоз Вегенера, болезнь Крона, системная красная волчанка, IgG4-ассоциированное заболевание, синдром Черга–Страусса, синдром Эрдгейма–Честера, гистиоцитоз X и гигантоклеточный артериит.

Саркоидоз — системное гранулематозное воспалительное заболевание, затрагивающее дыхательные пути, кожу и глаза. Офтальмологические проявления встречаются в половине случаев и представлены гранулемами в конъюнктиве, увеитом, оптической нейропатией или воспалением орбитальных структур [15].

Гранулематоз Вегенера (ГВ, гранулематоз с полиангиитом) — системный васкулит с гранулематозным воспалением, обычно затрагивающий мелкие сосуды в почечной и дыхательной системах при генерализованной форме и околоносовые пазухи и орбиту при локальной форме [15]. Офтальмологические проявления встречаются в 50% случаев ГВ, причем не только в орбите, но и в других тканях глаза. Это тяжелая патология, требующая активного системного лечения.

IgG4-ассоциированное заболевание подтверждается на основании клинических данных о воспалении неизвестной этиологии в одном или нескольких органах и характерных гистологических изменений в виде густого лимфоплазмоцитарного инфильтрата, фокального «плетеного» фиброза и облитерирующего флебита [16]. Повышение уровня IgG4 не является патогномоничным признаком и встречается только в 40% случаев [17].

К другим гранулематозным воспалительным заболеваниям относятся синдромы Черга–Страусса и Эрдгейма–Честера. В обоих случаях в процесс могут вовлекаться самые разные органы и системы, прогноз в плане зрительных функций варьирует. Диагноз синдрома Черга–Страусса основывается на обнаружении антител P-ANCA, а синдрома Эрдгейма–Честера — на иммуногистохимическом маркере CD68 [15].

Наличие этих заболеваний, также как неспецифического воспаления орбиты при сопутствующей болезни Крона, системной красной волчанке, гистиоцитозе X и гигантоклеточном артериите, указывает на аутоиммунную природу патологического процесса.

В ряде случаев воспаление может быть вызвано врожденными новообразованиями, в особенности дермоидной кистой или лимфангиомой [18]. Экстраокулярный рост увеальной меланомы [19] и метастазы в орбиту [20] также могут мимикрировать под ИВО.

Лечение

Обычно ИВО требует незамедлительного лечения, хотя в редких случаях в ходе наблюдательной тактики может наступить самопроизвольная ремиссия заболевания [1, 5, 12]. Первая линия терапии — применение высоких доз ГКС с их постепенным уменьшением.

Одно из наиболее крупных исследований эффективности лечения ИВО анализирует данные 65 пациентов (90 глаз) с использованием ГКС как монометода (69%), ГКС с последующей лучевой терапией (ЛТ) (12%), ГКС в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) (9%), в 1 атипичном случае использовались НПВС с ЛТ, в 2 случаях легкого течения заболевания — НПВС как монометод и 1 редкий случай с использованием хирургии [1]. Среди всех случаев лечения 63% пациентов достигли стойкой ремиссии заболевания, при этом 20% из них потребовалось дополнительное использование иммуносупрессоров. В 37% случаев лечение оказалось

неэффективным, хотя у большинства пациентов симптомы были частично облегчены. В этой группе пациентов рецидив заболевания непосредственно во время лечения и постоянная необходимость использования ГКС (стероидная зависимость) встречались в 33% случаев, а развитие побочных эффектов от ГКС — в 13%. Результаты эффективности терапии по исследуемым группам приведены на рис. Важно отметить, что несколько более высокие показатели неэффективности лечения могут быть связаны со спецификой центра, в котором проводилось исследование, и тенденцией к обращению пациентов с более тяжелыми случаями ИВО.

Авторы этой работы разработали свой протокол ведения пациентов с ИВО [1]. После исключения локальной (инфекция, травма, онкология) и системной (заболевания щитовидной железы, саркоидоз, гранулематоз Вегенера, онкология) патологии использовали следующую схему лечения: преднизон внутрь 1–1,5 мг/кг ежедневно в течение 1–2 недель с постепенным уменьшением дозы в течение 5–8 недель и мониторингом побочных эффектов от ГКС. При неэффективности лечения или постоянных рецидивах рекомендовано проведение биопсии. Если результаты биопсии указывают на признаки ИВО, а первый курс ГКС сопровождался терапевтическим ответом, рекомендовано проведение повторного курса ГКС с более медленным снижением дозы. При отсутствии эффекта от первого курса ГКС, при наличии стероидной зависимости или противопоказаниях к применению ГКС целесообразно проведение лучевой терапии в объеме 15–20 Гр, распределенных в течение 10 дней. При отсутствии эффекта и при уверенности в настоящем диагнозе рекомендованы химиотерапия или хирургическое удаление тканей.

По данным другого исследования Mombaerts и соавт. [2], проведенного на 27 пациентах с ИВО, 78% имели выраженный терапевтический эффект от ГКС в начале лечения, но только 37% из них смогли достичь стойкой ремиссии после одного курса терапии. Частота рецидивов (n = 5) заболевания в сочетании с необходимостью прекратить лечение (n = 6) в группе с выраженным начальным эффектом составила 52%.

В качестве начального курса Mombaerts и соавт. [2] использовали ГКС внутрь — по 60 мг ежедневно в течение 2 недель с постепенным уменьшением дозы в течение месяцев. При возникновении рецидива ИВО у 6 пациентов использовались повторные курсы приема ГКС (ремиссия достигнута в 3/6), ЛТ в 10–30 Гр у 5 пациентов (ремиссия достигнута в 4/5), индометацин внутрь — 100 мг ежедневно у 2 пациентов (ремиссия достигнута в 2/2), хирургическое удаление тканей у 2 пациентов (ремиссия достигнута в 2/2), циклофосфамид внутрь — 100 мг ежедневно у 2 пациентов (ремиссия не достигнута).

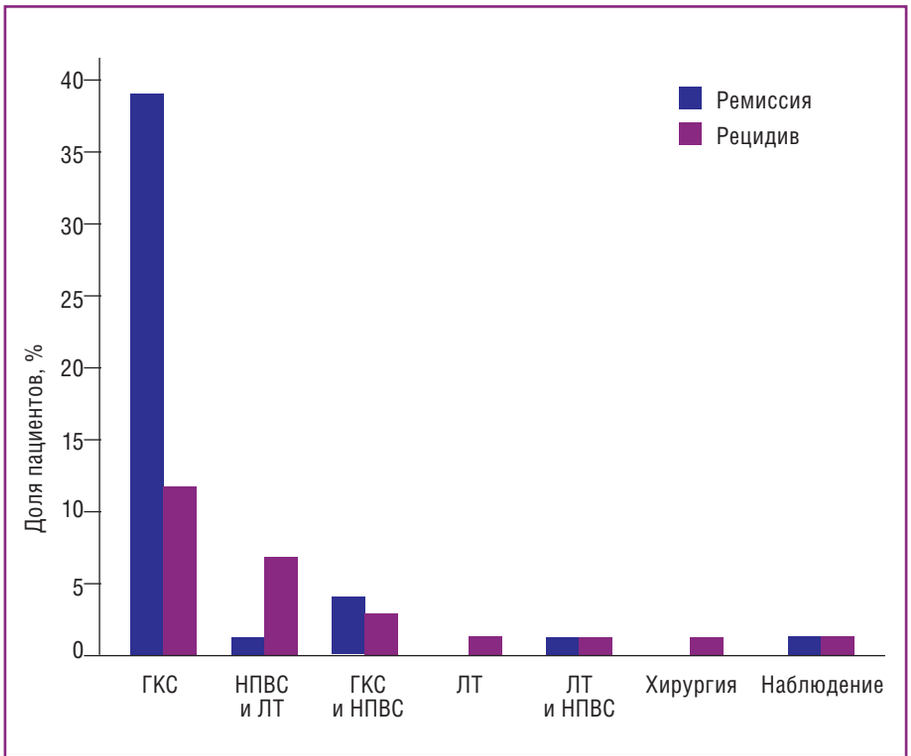


Рис. **Эффективность различных методов лечения ИВО [1]**

ГКС имеют внушительный ряд побочных эффектов: гипергликемия, повышение артериального давления, нарушение электролитного баланса, надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарная недостаточность, диспепсия, набор лишнего веса, различные психические расстройства и остеопороз [1, 2, 6]. Это может привести к обострению имеющихся или возникновению хронических заболеваний, поэтому применение ГКС обязательно должно быть согласовано с врачами других специальностей. Для профилактики побочных эффектов терапии ГКС со стороны желудочно-кишечного тракта и костной системы целесообразно использование ингибиторов протонной помпы и препаратов кальция.

С офтальмологической стороны прием ГКС может осложниться формированием задней субкапсулярной катаракты и развитием глаукомы, в том числе ее острой закрытоугольной формы на фоне отслойки сосудистой оболочки и смещения кпереди цилиарного тела [21].

В ретроспективном исследовании Char и соавт. [12] применяли преднизон системно внутрь 80–100 мг ежедневно на протяжении 7–10 дней. Стойкий эффект от лечения наблюдался только в 31% случаев, что объясняется низкой эффективностью ГКС для большого объема воспаленных тканей или при наличии фибротического процесса. Использование ЛТ в 20 Гр как в качестве первой линии терапии, так и после безуспешного первого курса ГКС в сумме продемонстрировало эффективность в 64% случаев, что позволило авторам сделать вывод о большей эффективности ЛТ в сравнении с ГКС. Проведенная работа имеет ряд недостатков — отсутствие стандартизированных групп и проведенное лечение по поводу ИВО в анамнезе до начала исследования.

Достаточно подробный протокол лечения предлагают Leone и Lloyd [22]. Преднизон внутрь по 60–80 мг ежедневно в сочетании с топическим применением 1% преднизолона. Если наблюдается улучшение, то дозировка

уменьшается на 5 мг в неделю. В случае рецидива необходимо вернуться к той дозировке, на которой наблюдался эффект, и вновь попытаться снижать ее на 5 мг в неделю. При рецидиве следует опять вернуться к эффективной дозировке и затем следовать более медленному снижению по 2,5 мг в неделю. При использовании этой схемы лечения ремиссия ИВО была достигнута в 51% случаев. У остальных пациентов проводилась повторная дифференциальная диагностика. При уверенности в диагнозе ИВО использовался следующий протокол: дексаметазон внутривенно по 4 мг каждые 4–6 часов до снятия воспаления, а затем опять переход на преднизон — по 60–80 мг ежедневно со снижением дозировки на 5 мг в неделю. 23% пациентов из этой группы достигли ремиссии заболевания. Остальным (n = 17) проводилась биопсия, и при наличии признаков ИВО ГКС вводили непосредственно в очаг в сочетании с приемом преднизона внутрь — по 60–80 мг ежедневно. На этом протоколе лечения 33% оставшихся пациентов достигли ремиссии. В отсутствие эффекта на ГКС или при наличии противопоказаний к их применению проводилась ЛТ 10–30 Гр с преднизоном с успешным результатом в 75% случаев (n = 6). Пациенты с наиболее резистентными формами (n = 2) получали циклофосфамид (200 мг) с ГКС ежедневно и также достигли ремиссии (срок наблюдения — 1 год).

Leone и Lloyd [22] использовали результаты терапевтического ответа на ПТ как диагностический критерий ИВО. Это повлекло за собой задержку в диагностике злокачественного новообразования орбиты в 11% случаев. Многие авторы [1, 2, 10, 12] не рекомендуют использовать терапевтический ответ на ГКС в качестве основного диагностического критерия ИВО, так как это не исключает другой патологии орбиты, в том числе первичной опухоли или метастаза. В свою очередь невыраженный терапевтический ответ также не исключает этот диагноз и может указывать на резистентную к ГКС форму ИВО.

На лекции Американского общества офтальмологической пластической и реконструктивной хирургии в 2005 г. G. J. Harris представил свой опыт лечения ИВО [23]: преднизон внутрь по 1–1,5 мг/кг ежедневно 1–2 недели с постепенным снижением в следующие 6–12 недель. Пациентам с вовлечением в воспалительный процесс верхушки орбиты или с потерей зрительных функций рекомендован метилпреднизолон внутривенно — по 1 г ежедневно 1–3 суток. Целесообразность биопсии повышается при атипичных признаках ИВО, наличии орбитальных масс или протекании процесса в слезной железе.

Эффективность локального применения ГКС была оценена в исследовании Leibovitch и соавт. [24] на 10 пациентах. Триамцинолон 20–40 мг/мл вводился внутрь очага или по его периферии. Инъекцию повторяли через 4 недели, если не была достигнута резорбция очага. В средний период наблюдения 9,8 месяца у 8 пациентов произошла полная резорбция воспаленных тканей, у одного достигнуто значительное улучшение и у одного эффект отсутствовал.

В отечественной литературе сообщается об использовании ГКС совместно с ретробульбарным введением миелопида, комплекса иммунорегуляторных пептидов, в верхненаружный отдел орбиты [25]. По данным А. Ф. Бровкиной, это позволило снизить количество используемых ГКС и достигнуть 100% реабилитации пациентов даже с резистентными формами псевдотумора. В работах Г. Ф. Гайсиной [26] сообщается о достоверной связи между дакриоаденитом и легким течением псевдотумора. В качестве лечения использовались ретробульбарные инъекции 1,0 мл Дипроспана (бетаметазон) 1–4 раза в месяц в зависимости от тяжести течения или ретробульбарные инъекции дексаметазона — по 1,0 мл ежедневно 10 дней с эффективностью 85% и 76% соответственно.

Успех применения пульс-терапии по результатам рандомизированных контролируемых испытаний лечения гигантоклеточного артериита [27] и ЭОП [28] при болезни Грейвса дал основание для апробации этого метода в лечении ИВО. Целесообразность более агрессивной терапии тяжелых случаев ИВО в виде пульс-терапии оспаривается в работе Bijlsma и соавт. [29]. По результатам их исследования в группе пациентов, для лечения которой использовалась пульс-терапия метилпреднизолоном с последующим пероральным приемом преднизона, симптомы были купированы в 73% случаев с медианой продолжительности лечения 160 дней, в то время как в контрольной группе с пероральным приемом преднизона симптомы были купированы в 87% случаев с медианой продолжительности лечения 110 дней. Авторы рекомендуют проведение пульс-терапии только в случае оптической нейропатии для ускоренного купирования симптомов.

Неэффективность использования ГКС в лечении фибротических форм ИВО отмечается многими авторами [9, 12]. Rootman и соавт. [30] определяют идиопатическое склерозирующее воспаление как отдельное клиническое и патологическое явление ввиду выраженного фиброза, тяжести течения, низкой чувствительности к ЛТ и ГКС, а также рекомендуют раннюю и агрессивную терапию иммуносупрессорами.

Оценка эффективности иммуносупрессоров в лечении ИВО крайне затруднительна ввиду их большого разнообразия и использования только в качестве терапии второй или третьей линии. Наиболее часто упоминаются антиметаболиты (метотрексат, азатиоприн, микрофенолата мофетил), алкилирующие препараты (циклофосфамид, хлорамбуцил), ингибиторы Т-клеток (циклоспорин А, такролимус) и различные моноклональные антитела (инфликсимаб, ритуксимаб) [1, 2, 10, 11, 23]. При этом главная цель этих назначений состоит не в замене терапии ГКС, а в снижении используемых дозировок. Основная проблема применения этих препаратов заключается в том, что их действие не ограничено клетками в активной фазе воспаления, что влечет за собой поражение здоровой клеточной популяции костного мозга со снижением активности противоопухолевого и противоинфекционного иммунитета [23]. Назначение этих препаратов должно проводиться в рефрактерных или атипичных случаях в тесном сотрудничестве с врачами тех специальностей, которые используют данные средства на постоянной основе, — ревматологами и трансплантологами [10, 23]. Тем не менее, учитывая непостоянный эффект ГКС в лечении ИВО, требуются более глубокое понимание патологических основ заболевания и разработка новых терапевтических опций в его лечении.

Заключение

Терминологическая характеристика ИВО, или псевдотумора, претерпела множество изменений. В настоящее время это заболевание является диа-

гнозом исключения после проведенной дифференциальной диагностики с локальной патологией орбиты и системными аутоиммунными заболеваниями.

Несмотря на множество проведенных исследований, не существует единого протокола ведения пациентов с ИВО. Ввиду отсутствия методов, достоверно устанавливающих наличие ИВО, диагноз зачастую ставится клинически. Проведение биопсии орбиты рекомендуется в атипичных случаях, а также при наличии признаков, позволяющих заподозрить опухолевый процесс.

Пероральный прием высоких доз ГКС с постепенным снижением дозировки признается большинством авторов как терапия первой линии, несмотря на неоднозначную эффективность, продемонстрированную многими исследованиями. В отечественной практике предпочитают использовать локальные инъекции ГКС. К альтернативным методам лечения относятся ЛТ, НПВС, иммуносупрессоры и хирургия. Большое разнообразие последних и их значительные побочные эффекты затрудняют оценку клинической эффективности. Для разработки новых протоколов ведения пациентов с ИВО требуются более глубокое понимание патологических основ заболевания и тесное сотрудничество с врачами других специальностей, в особенности ревматологами и трансплантологами. ■

Литература

1. *Yuen S. J. A., Rubin P. A. D.* Idiopathic Orbital Inflammation. Distribution, Clinical Features, and Treatment Outcome // Arch Ophthalmol. 2003. Vol. 121, № 4. P. 491.
2. *Mombaerts I.* et al. Are Systemic Corticosteroids Useful in the Management of Orbital Pseudotumors? // Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology, Inc. 1996. Vol. 103, № 3. P. 521–528.
3. *Bartalena L.* et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO // Eur J Endocrinol. 2008. Vol. 158, № 3. P. 273–285.
4. *Birch-Hirschfeld A.* Zur diagnostik und pathologie der orbital tumoren // Der Deutsch Ophthalmol Ges. 1905. Vol. 32. P. 127–135.
5. *Lutt J. R.* et al. Orbital Inflammatory Disease // Semin Arthritis Rheum. 2008. Vol. 37, № 4. P. 207–222.
6. *Mombaerts I.* et al. What is orbital pseudotumor? // Surv Ophthalmol. 1996. Vol. 41, № 1. P. 66–78.
7. *Бровкина А. Ф.* и др. Офтальмоонкология: руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. 424 С.
8. *Pakdaman M. N.* Orbital inflammatory disease: Pictorial review and differential diagnosis // World J Radiol. 2014. Vol. 6, № 4. P. 106.
9. *Chiu C. S., Rubin P. A. D.* Pharmacotherapies and nonpharmacotherapies for orbital inflammatory disease // Int Ophthalmol Clin. 2004. Vol. 44, № 3. P. 165–185.
10. *Espinoza G. M.* Orbital inflammatory pseudotumors: Etiology, differential diagnosis, and management // Curr Rheumatol Rep. 2010. Vol. 12, № 6. P. 443–447.
11. *Carruth B. P., Wladis E. J.* Inflammatory modulators and biologic agents in the treatment of idiopathic orbital inflammation // Curr Opin Ophthalmol. 2012. Vol. 23, № 5. P. 420–426.
12. *Char D. H., Miller T.* Orbital Pseudotumor: Fine-needle Aspiration Biopsy and Response to Therapy // Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology, Inc. 1993. Vol. 100, № 11. P. 1702–1710.
13. *Shields J. A., Shields C. L., Scartozzi R.* Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1 // Ophthalmology. 2004. Vol. 111, № 5. P. 997–1008.
14. *Belanger C.* et al. Inflammatory Disorders of the Orbit in Childhood: A Case Series // Am J Ophthalmol. 2010. Vol. 150, № 4. P. 460–463.
15. *Gordon L. K.* Orbital inflammatory disease: A diagnostic and therapeutic challenge // Eye. 2006. Vol. 20, № 10. P. 1196–1206.
16. *Umehara H.* et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011 // Mod Rheumatol. 2012. Vol. 22, № 1. P. 21–30.
17. *Sah R. P., Chari S. T.* Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis // Curr Opin Rheumatol. 2011. Vol. 23, № 1. P. 108–113.
18. *Colombo F., Holbach L. M., Naumann G. O. H.* Chronic inflammation in dermoid cysts: a clinicopathologic study of 115 patients // Orbit. 2000. Vol. 19, № 2. P. 97–107.
19. *Goh A. S.* et al. Orbital inflammation in a patient with extrascleral spread of choroidal malignant melanoma // Clin Exp Ophthalmol. 2001. Vol. 29, № 2. P. 97–99.
20. *Foley M. R.* et al. Orbital Inflammatory Syndromes with Systemic Involvement May Mimic Metastatic Disease // Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2003. Vol. 19, № 4. P. 324–327.
21. *Bernardino C. R.* et al. Angle-closure glaucoma in association with orbital pseudotumor // Ophthalmology. 2001. Vol. 108, № 9. P. 1603–1606.
22. *Leone C. R., Lloyd W. C.* Treatment Protocol for Orbital Inflammatory Disease // Ophthalmology. 1985. Vol. 92, № 10. P. 1325–1331.
23. *Harris G. J.* Idiopathic orbital inflammation: A pathogenetic construct and treatment strategy: The 2005 ASOPRS Foundation Lecture // Ophthal Plast Reconstr Surg. 2006. Vol. 22, № 2. P. 79–86.
24. *I. Leibovitch* et al. Intraorbital injection of triamcinolone acetonide in patients with idiopathic orbital inflammation: Commentary // Evidence-Based Ophthalmol. 2008. Vol. 9, № 3. P. 182–183.
25. Патент 2164140. РФ. Способ лечения псевдоопухолевых заболеваний орбиты: заявл. 28.12.1999, опубл. 20.03.2001 / Бровкина А. Ф. и др.
26. *Гайсина Г. Ф.* Оптимизация комплексной диагностики и консервативного лечения псевдотумора орбиты: автореф. дис. ... к.м.н. Самара, 2008. 22 с.
27. *Mazlumzadeh M.* et al. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: A double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54, № 10. P. 3310–3318.
28. *Kahaly G. J.* et al. Randomized, Single Blind Trial of Intravenous versus Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy // J Clin Endocrinol Metab. 2005. Vol. 90, № 9. P. 5234–5240.
29. *Bijlsma W. R., Paridaens D., Kalmann R.* Treatment of severe idiopathic orbital inflammation with intravenous methylprednisolone // Br J Ophthalmol. 2011. Vol. 95, № 8. P. 1068–1071.
30. *Rootman J.* et al. Idiopathic Sclerosing Inflammation of the Orbit // Ophthalmology. 1994. Vol. 101, № 3. P. 570–584.

Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации)

А. А. Зайцев*, [1], *доктор медицинских наук, профессор*
С. А. Чернов*, *доктор медицинских наук, профессор*
Е. В. Крюков*, *доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН*
Е. З. Голухова,** *доктор медицинских наук, профессор, академик РАН*
М. М. Рыбка,** *доктор медицинских наук, профессор*

**** ФГБУ ГВКГ им. Н. Н. Бурденко,*** *Москва*
***** НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева,*** *Москва*

Резюме. Публикация посвящена рекомендациям, основанным на личном опыте авторов, по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ее осложнений. Наиболее важные рекомендации касаются вопросов правильного понимания поражений легких при COVID-19 с точки зрения практических специалистов, разобраны непростые вопросы применения антибактериальной терапии. Важное значение уделено анализу необходимости определения двух биомаркеров воспалительного ответа – С-реактивного белка и прокальцитонина. Представлены собственные данные о результатах применения системных глюкокортикостероидов при COVID-19 и сделаны рекомендации по их применению.
Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, фармакотерапия, биомаркеры воспалительного ответа, антимикробная терапия, системные глюкокортикостероиды, метилпреднизолон, пульс-терапия.

Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines)

A. A. Zaytsev, S. A. Chernov, E. V. Kryukov, E. Z. Golukhova, M. M. Rybka
Abstract. The publication is dedicated to the guidelines based on the authors' personal experience on diagnostics and treatment of the novel coronavirus infection COVID-19, and its complications. The most important recommendations are related to the issues of correct understanding of lung lesions under COVID-19 from the perspective of practicing physicians, and challenging questions of using antibacterial therapy were analyzed. It is very important to analyze if it is necessary to define two biomarkers of inflammatory response – S-reactive protein and procalcitonin. Internal data on the result of using systemic gluco-corticosteroids under COVID-19 were presented, and the recommendations on their use were given.
Keywords: coronavirus infection, COVID-19, pharmacotherapy, biomarkers of inflammatory response, antimicrobial therapy, systemic gluco-corticosteroids, methylprednisolone, pulse-therapy.

Вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 началась в середине декабря 2019 г. в Китае, в городе Ухань, и распространилась на многие города Китая, Юго-Восточной Азии, а также по всему миру [1–4]. В настоящее время количество заболевших в мире достигло более 5 млн человек, а число умерших превысило 300 тыс.

Основным источником коронавирусной инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания [1–4]. Пути передачи инфекции: воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре), воздушно-пылевой и контактный. Факторы передачи: воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные COVID-19. Инкубационный период — от 2 до 14 суток.

Из клинических проявлений наиболее часто регистрируются потеря обоняния (более 50%), кашель (50%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение [5–7]. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться при отсутствии повышенной температуры тела. Одышка, как правило, бывает на 6–8 сутки от момента заражения. Гипоксемия (снижение SpO_2 менее 88%) возникает более чем у 30% пациентов. Средний возраст больных в провинции Ухань составлял около 41 года, наиболее тяжелые формы развивались у пациентов пожилого возраста (60 и более лет) и страдающих коморбидной

[1] Контактная информация: a-zaicev@yandex.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.41.94.014

патологией [5]. В России подавляющее число заболевших — лица младше 65 лет. Наиболее часто у больных COVID-19 были отмечены следующие сопутствующие заболевания: сахарный диабет — 20%, артериальная гипертензия — 15% и другие сердечно-сосудистые заболевания — 15%. Легкое течение COVID-19 наблюдается у 80% больных, среднетяжелое течение — у 15% (поражение респираторных отделов легких). Крайне тяжелое течение — у 5% (острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острая дыхательная недостаточность (ОДН), септический шок, синдром полиорганной недостаточности) [1–3, 5–8].

Наиболее тяжело коронавирусная инфекция протекает у пациентов с ожирением, сахарным диабетом, артериальной гипертензией.

В нашем предварительном ретроспективном анализе, включавшем 103 пациента с COVID-19, больные с ожирением (индекс массы тела более 30) составили 49,5%, сахарным диабетом — 11,65%, артериальной гипертензией — 31%.

Относительно определения поражения легких при COVID-19 стоит отметить, что, на наш взгляд, термин «пневмония» совершенно не отражает морфологию и клинико-рентгенологические признаки патологического процесса, наблюдающегося при вирусном поражении легких COVID-19. Более правильным считаем термин «вирусное поражение легких» (вирусный пневмонит, или интерстициопатия), что и должно быть отражено в диагнозе. Данный факт имеет важное практическое значение, так как термин «пневмония» нередко заставляет врачей ошибочно назначать антимикробную терапию при отсутствии объективных признаков присоединения бактериальной инфекции. Напротив, вышеозначенные термины (вирусное поражение легких, вирусный пневмонит или интерстициопатия) сподвигнут практического врача к правильной оценке ситуации, в том числе к назначению (при наличии показаний) противовоспалительной терапии (глюкокортикостероиды (ГКС) и др.) [9].

В числе биологических маркеров COVID-19 фигурирует лейкопения — 33,7%, лимфопения — 82,1%, тромбоцитопения — 36,2%, повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 250 U/л — 41,5%, высокие концентрации D-димера, ферритина [6–7].

Вне всякого сомнения С-реактивный белок (СРБ) является основным лабораторным маркером активности процесса — системного воспаления, инициированного коронавирусной инфекцией. Его повышение коррелирует с тяжестью течения заболевания и, по нашим предварительным данным, с высоким уровнем D-димера.

Повышение уровня СРБ наряду с другими критериями служит основанием для привлечения противовоспалительной терапии (тоцилизумаб, ГКС), но не является критерием для назначения антимикробной терапии.

Напротив, прокальцитонин (ПКТ) при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких находится в пределах референсных значений [7]. Повышение ПКТ свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях.

По нашим предварительным данным, включавшим 103 пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, уровень СРБ при поступлении в стационар составил в среднем 84,7 ± 51,1 мг/л, причем наблюдалась корреляционная зависимость с высоким уровнем D-димера. При этом уровень ПКТ у всех поступивших в стационар с поражением легких COVID-19 вне зависимости от объема поражения легочной ткани (от 25% и более 75%) на первоначальном этапе составил менее 0,5 нг/мл. Таким образом, у всех пациентов, поступивших в стационар, отсутствовали объективные критерии для назначения антимикробной терапии.

Поэтому при ведении пациента с COVID-19 крайне важно мониторировать оба показателя — СРБ и ПКТ.

Лечение пациентов с COVID-19

В настоящее время этиотропного лечения с доказанной клинической эффективностью при коронавирусной инфекции COVID-19 не существует.

На основании анализа литературных данных в ряде документов рекомендованы к применению несколько препаратов. К ним относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир + ритонавир, азитромицин (в комбинации с гидроксихлорохином), препараты интерферонов [1–3, 8]. Отмечается, что наиболее перспективна для лечения COVID-19 группа противомалярийных средств — хлорохин, гидроксихлорохин, мефлохин [1]. Считается, что их механизм действия на COVID-19 связан с препятствием проникновению вируса в клетку и его репликации [2–3, 8, 10]. На наш взгляд, клинический эффект гидроксихлорохина, который отмечался в ряде исследований [11], в том числе отмеченный нами в собственных клинических наблюдениях, связан не с «противовирусным» действием препарата, а с его противовоспалительными и иммуносупрессивными свойствами.

В этой связи рекомендуемые нами показания к использованию гидроксихлорохина следующие:

1) поражение легких на уровне КТ-1–2 (без признаков дыхательной недостаточности (ДН)) при продолжающейся лихорадке выше 38,0 °С в течение 3–5 дней курсом 4–5 суток (табл. 1);
2) среднетяжелое течение COVID-19 (объем поражения по данным КТ-2–3 без ДН) у пациентов старших возрастных групп и больных с сопутствующей патологией при отсутствии немедленных показаний к проведению противовоспалительной терапии.

Целесообразность назначения других препаратов (лопинавир + ритонавир), на наш взгляд, минимальная, в том числе учитывая нежелательные явления, развивающиеся при их приеме. Возможность их назначения может быть рассмотрена в крайне тяжелых случаях при неэффективности иных средств лечения, включая противовоспалительную терапию тоцилизумабом и ГКС.

Назначение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) показано всем госпитализированным пациентам с поражением легких. При недоступности НМГ можно использовать нефракционированный гепарин.

Нами проведен ретроспективный анализ историй болезни 57 пациентов с новой коронавирусной инфекцией, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном по 500 мг в сутки в/в в течение 2 последовательных дней (на курс 1 г метилпреднизолона в/в). Из них 63,2% больных с признаками поражения легких более 50% (КТ-3), 33,3% — с поражением легочной ткани на уровне 25–50% (КТ-2) и 3,5% (2 пациента) — с объемом поражения легких более 75% (КТ-4). Уровень СРБ у больных, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном, составил 95,6 ± 55,9 мг/л. Уровень ПКТ у всех пациентов составлял менее 0,5 нг/мл (в среднем —

Таблица 1

Основные схемы фармакологического лечения* в зависимости от тяжести заболевания в стационаре

Форма заболевания	Возможные варианты схем лечения
Среднетяжелые формы (поражение легких без ДН, КТ-1–2)	Симптоматическая терапия: Витамин С — 1 г в сутки НМГ При лихорадке более 3 суток возможно назначение гидроксихлорохина по 400 мг 2 раза в первые сутки, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней
Среднетяжелые формы (поражение легких без ДН) у пациентов старше 60 лет и/или с сопутствующими хроническими заболеваниями, а также при КТ-2–3	Симптоматическая терапия НМГ Противовоспалительная терапия ГКС по показаниям Витамин С — по 1 г в сутки При отсутствии показаний к немедленному назначению противовоспалительной терапии возможен прием гидроксихлорохина по 400 мг 2 раза в первые сутки, затем по 200 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней
Тяжелые формы (вирусное поражение легких с развитием ДН, ОРДС, сепсиса) КТ-3–4	Противовоспалительная терапия (тоцилизумаб, сарилумаб, ГКС Низкомолекулярные гепарины Симптоматическая терапия Антимикробная терапия Гидроксихлорохин — по 400 мг 2 раза в первые сутки, затем — по 200 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней

*Примечание. *Все препараты с назначением «вне инструкции» назначаются по решению врачебной комиссии и при подписанном информированном согласии пациента на лечение!*

0,085 ± 0,09 нг/мл). У всех больных наблюдалась длительная лихорадка до фебрильных значений, признаки ДН — эпизоды десатурации до 90% и ниже при дыхании атмосферным воздухом.

На фоне проведенной терапии в первые сутки наблюдения у подавляющего числа пациентов (80,7%) нормализовалась температура тела, которая и в дальнейшем оставалась в пределах нормы (в среднем ее нормализация наблюдалась через 1,3 ± 0,5 суток). Уровень СРБ по окончании курса составил в среднем 13,7 ± 16,1 мг/л. Уровень ПКТ у всех больных после курса лечения метилпреднизолоном находился в пределах менее 0,5 нг/мл (0,08 ± 0,06 нг/мл). В обследуемой группе привлечение более высоких уровней респираторной поддержки (перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)) не потребовалось ни в одном случае. У одного больного (1,75%) с ожирением 3-й ст. в связи с сохраняющейся ДН, требовавшей высокопоточной кислородотерапии, потребовалось дополнительное введение тоцилизумаба на 2-е сутки после терапии метилпреднизолоном. Интересно, что по данным компьютерной томографии, проведенной через 5–7 суток после курса терапии, значимого улучшения у подавляющего числа больных не наблюдалось, кроме того, у ряда пациентов отмечалась отрицательная динамика при значимом улучшении клинического состояния в виде нормализации температуры тела, повышении уровня SpO_2 и толерантности к физической нагрузке. Побочных явлений при проведении терапии метилпреднизолоном не было.

Таким образом, наш опыт показывает, что своевременное использование ГКС в режиме пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 500 мг в сутки в течение 2 дней позволяет остановить процесс, «удержать» пациента на самом важном этапе — когда достаточным уровнем респираторной поддержки является оксигенотерапия с потоком 5–10 л/мин. На фоне применения ГКС нормализуется температура тела, снижается уровень СРБ, улучшаются показатели газообмена.

Данный вопрос является весьма важным, так как в большинстве публикаций вопрос о ГКС является дискутабельным. Стоит отметить, что в настоящее время в ряде рекомендаций рассматривается возможность привлечения ГКС к терапии пациентов с коронавирусной инфекцией, однако рекомендуемые дозы составляют 0,5 мг/кг [2]. Также известны рекомендации итальянских врачей, использующих небольшие дозы ГКС в лечении интерстициопатии при COVID-19. Метилпреднизолон присутствует в протоколе Медицинского института Восточной Вирджинии, рекомендовано его применение у пациентов в ОРИТ, используя нагрузочную дозу 40 мг каждые 12 часов в течение не менее 7 дней или до окончания реанимационного периода, а у пациентов с недостаточным ответом — увеличение до 80 мг каждые 12 часов [12]. В последнее время увидели свет китайские рекомендации, где отмечена возможность применения ГКС коротким курсом 3–5 дней в дозе 1–2 мг/кг в сутки [13].

В нашем же ретроспективном исследовании, включавшем 57 пациентов с COVID-19, впервые хороший эффект был получен именно при применении пульс-терапии метилпреднизолоном 500 мг в сутки в/в в течение двух последовательных дней.

С учетом полученных данных, на наш взгляд, целесообразно расширить показания к привлечению упреждающей противовоспалительной терапии.

Возможность противовоспалительной терапии должна быть рассмотрена при сохраняющейся лихорадке выше 38–39 °С в течение 5–7 дней при наличии, как минимум, одного из следующих критериев:

1) появление признаков ДН (падение SpO_2 ниже 92% при дыхании атмосферным воздухом и др.);
2) прогрессирующее поражение легких по результатам компьютерной томографии (КТ);
3) повышение уровня СРБ выше 50 мг/л.

Пациентам с длительной лихорадкой и прогрессирующими изменениями в легких на уровне КТ 1–2 без ДН рекомендованы средние дозы ГКС: преднизолон — 90–120 мг и выше или дексаметазон — 12 мг в сутки в течение трех дней.

У больных с длительной лихорадкой и прогрессирующим поражением легких на уровне КТ-3–4 с признаками ДН,

Таблица 2

Препараты упреждающей противовоспалительной терапии COVID-19 [2 с изменениями]

Препарат	Механизм действия	Форма выпуска	Схема назначения
Тоцилизумаб	Препараты на основе моноклональных антител, ингибируют рецепторы ИЛ-6. При лечении COVID-19 предназначены для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением (с ОРДС, тяжелым жизнеугрожающим синдромом высвобождения цитокинов)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий	400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят в/в капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторяют через 12 ч. Однократно вводить не более 800 мг!
Сарилумаб		Раствор в шприц-ручках	200 мг или 400 мг разводят в 100 мл 0,9% раствора NaCl, вводят внутривенно капельно в течение 60 минут, при недостаточном эффекте повторяют введение через 12 ч
Метилпреднизолон	ГКС обладают противовосплительным, иммуносупрессивным, противошоковым действием	Раствор	250–500 мг 1 раз в день в течение 2–3 суток
Дексаметазон		Раствор	12–18 мг 1 раз в сутки в течение 3 суток
Преднизолон		Раствор	120–240 мг 1 раз в сутки в течение 3 суток

уровнем СРБ более 70 мг/л рекомендовано использование более высоких доз ГКС — пульс-терапия метилпреднизолоном по 250–500 мг в сутки в течение 2–3 дней или применение моноклональных антител — тоцилизумаба, сарилумаба (табл. 2).

У пациентов с сохраняющимися массивными изменениями по данным КТ (участки консолидации, ретикулярные изменения) с ДН (эпизоды десатурации ниже 93% при физической нагрузке), требующей длительной оксигенотерапии, возможно применение метилпреднизолона *per os* в дозе 0,5 мг/кг в течение 2–3 недель с последующим снижением до полной отмены. По нашим клиническим наблюдениям данный подход также демонстрирует улучшение показателей газообмена, повышение толерантности к физической нагрузке.

Антибактериальная терапия назначается только при наличии убедительных признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение ПКТ более 0,5 нг/мл, появление гнойной мокроты) — табл. 3.

В качестве симптоматической терапии использовались жаропонижающие средства по показаниям — парацетамол, у 68,9% больных, по данным нашего исследования, отмечался, как правило, непродуктивный кашель, купировавшийся при использовании противокашлевых препаратов (пренoксдиазин, Ренгалин, бутамират). В данном контексте стоит отметить, что в ряде случаев при коронавирусной инфекции кашель может быть причиной жизнеугрожающих осложнений, в двух наблюдениях у пациентов с надсадным кашлем развился спонтанный пневмоторакс, потребовавший дренирования плевральной полости.

Таблица 3

Рекомендуемые режимы антибактериальной терапии

Форма заболевания	Возможные варианты
Легкие формы (без поражения легких)	Не назначается
Среднетяжелые формы (поражение легких без ДН, КТ-1-2)	Назначается при ПКТ более 0,5 нг/мл, наличии гнойной мокроты Амоксициллин по 1,0 г 3 раза в день Если пациент получал какие-либо антибиотики на предшествующем этапе (в ближайшие 3 мес.), у него имеются сопутствующие заболевания (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, алкоголизм): 1) Левофлоксацин 0,5 г внутрь 2 раза/день; 2) Амоксициллин/клавуланат по 1,0 2 раза/день внутрь
Тяжелые формы (поражение легких по классификации КТ-3)	Назначается в случае ПКТ более 0,5 нг/мл, наличие гнойной мокроты: 1) Левофлоксацин — 0,5 г *per os* или в/в 2 раза/день; 2) Цефтриаксон — по 1,0 2 раза в день в/м, в/в
Тяжелые формы (пневмония с ОДН, ОРДС, сепсис) — в ОРИТ	1) Цефтриаксон — 4,0 в сутки в/в или амоксициллин/клавуланат — 3,6 г/сутки + кларитромицин — 500 мг 2 раза/день в/в; 2) Цефтаролин — по 0,6 г 2 раза/сутки + кларитромицин — по 500 мг 2 раза/день в/в; 3) Левофлоксацин — 0,5 г 2 раза/сутки в/в + цефтриаксон — 2 г/ сутки, или линезолид — 1,6 г/с, или ванкомицин — 2 г/сутки, или цефтаролин — 1,6 г/сутки У пациентов на самостоятельном дыхании по получении ПКТ менее 0,5 нг/мл и отсутствии гнойной мокроты рекомендована деэскалация терапии

Алгоритм действий врача при приеме пациента с COVID-19:

1. Фиксация жалоб, сбор анамнеза и осмотр.
2. Пульсоксиметрия.
3. Определение тяжести по шкале NEWS, анализ критериев госпитализации в ОРИТ:
   - 1–4 балла (низкий риск) — коечное отделение;
   - 5 и более баллов — вызов реаниматолога и решение о госпитализации в ОРИТ.
4. Общий анализ крови + лейкоцитарная формула.
5. Общий анализ мочи.
6. Определение биомаркеров — количественное определение уровня СРБ, ПКТ.
7. Биохимический анализ — креатинин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), креатинфосфокиназа (КФК), глюкоза, электролиты — K, Na, ферритин.
8. Определение показателей гемостаза — D-димер при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 и др.
9. ЭКГ (ЭКГ-контроль 1 раз в 5 дней при приеме гидроксихлорохина).
10. КТ органов грудной клетки (ОГК) (если не было выполнено на предыдущем этапе).
11. ПЦР на COVID-19 (если не было выполнено на предыдущем этапе).
12. Ингаляции увлажненным O_2 с потоком 5 л/мин и выше при $SpO_2 \leqslant 93\%$.
13. Назначение НМГ при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 (табл. 1).
14. Назначение противовоспалительной терапии при наличии показаний (табл. 2).
15. Назначение терапии гидроксихлорохином при наличии показаний (табл. 1).
16. Назначение антибактериальной терапии при наличии показаний (табл. 3).
17. Объяснить пациенту необходимость находиться в положении на животе (прон-позиция) не менее 4 часов в сутки. Методология: пациента следует перевернуть на живот, предварительно положив валики под грудную клетку и таз с таким расчетом, чтобы живот не оказывал избыточного давления на диафрагму.

При ведении больного необходимо обращать внимание на выраженность гастроинтестинального синдрома (диарея, рвота), проводить мониторинг электролитов и принимать меры по коррекции водно-электролитных нарушений (Регидрон и др.).

При прогрессировании заболевания (см. критерии) важно начать упреждающую терапию блокаторами ИЛ-6 — тоцилизумаб, сарилумаб или ГКС.

Необходимость противовоспалительной терапии (ГКС) должна быть рассмотрена при сохраняющейся лихорадке выше 38–39 °С в течение 5–7 дней при наличии как минимум одного из следующих критериев:

1) появление признаков ДН (падение SpO_2 ниже 92% при дыхании атмосферным воздухом и др.);
2) массивное (прогрессирующее) поражение легких по результатам КТ (поражение более 3 сегментов в каждом легком, субтотальное поражение одного легкого, значимое прогрессирование — более 50% объема легочной ткани);
3) повышение уровня СРБ выше 50 мг/л.

Противопоказания к назначению ингибиторов рецепторов ИЛ-6: сепсис, нейтропения менее 0,5 × 109 /л, тромбоцитопения (менее 50 тыс.), повышение АСТ, АЛТ более 5 норм, сопутствующие заболевания с прогнозируемым неблагоприятным исходом.

При неэффективности (повышение уровня ПКТ), развитии нозокомиальных осложнений выбор режима антимикробной терапии необходимо осуществлять на основании выявления факторов риска, резистентных возбудителей, анализа предшествующей терапии, результатов микробиологической диагностики (пиперациллин/тазобактам, цефепим/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем/циластатин, цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин, азтреонам, амикацин и др.).

Литература

1. *Bassetti M.* The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm. https://doi.org/10.1111/eci.13209. URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/eci.13209.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 6 (28.04.2020).
3. Canada.ca. 2019 novel coronavirus: Symptoms and treatment The official website of the Government of Canada URL: https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/2019-novel-coronavirusinfection/symptoms.html.
4. CDC. 2019 Novel Coronavirus URL: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html.
5. *Chen N.* et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
6. *Huang C.* et al. Cinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. [Epub ahead of print].
7. *Guan* et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // N Engl J Med. 2020, Apr 30; 382 (18): 1708-1720.
8. *Zhang J.* et al. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics // Lancet Respir Med. 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30071-0.
9. COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в лёгких, и подходов к лечению. Информационное письмо МАСРМ. URL: http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959.
10. *Fantini J., Scala C. D., Chahinian H., Yahi N.* Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection // Int J Antimicrob Agents. 2020, Apr 3: 105960. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960.
11. *Molina J. M., Delaugerre C., Le Goff J.,* et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit With the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients With Severe COVID-19 Infection // Med Mal Infect. 2020, Jun; 50 (4): 384. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.006.
12. Critical Care COVID-19 Management Protocol. (updated 5-14-2020). URL: https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/Marik-Covid-Protocol-Summary.pdf.
13. *Du B., Qiu H., Zhan X.*, et al. Pharmacotherapeutics for the New Coronavirus Pneumonia // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020, Mar 12; 43 (3): 173–176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.005.

ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ И ГРИППА
В ПОЛНОМ ОБЪЁМЕ ДЛЯ ВСЕЙ СЕМЬИ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПРЕМИЯ · ЗЕЛЕНЫЙ КРЕСТ

БРЕНД ГОДА В НОМИНАЦИИ «ПРЕПАРАТ ВЫБОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРОСТУДЫ И ГРИППА»

- Широкий спектр противовирусного действия[1]
- Облегчение симптомов уже ко 2-3 дню лечения[2,3]
- Укрепление системного и местного иммунитета дыхательных путей[1,4]
- Профилактика бактериальных осложнений вирусных инфекций[1,2,3,5]

Реклама
ЛП-N (000031) – (РГ-RU)

1. На основании инструкции по медицинскому применению препарата Эргоферон.
2. Геппе Н.А. и соавт. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019;1:87-94.
3. Геппе и соавт. Терапия. 2017; 8(18):63-78.
4. Крамарьов С.О., Закордонець Л.В. Современная педиатрия. 2014; 8(64):1-4.
5. Селькова Е.П. и соавт. Пульмонология. 2019;29(3):302-310.

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», 127473, Россия, г. Москва, 3-й Самотечный пер. д.9, **+7 (495) 681 93 00**

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. НЕ ДЛЯ ДЕМОНСТРАЦИИ И ПЕРЕДАЧИ ПАЦИЕНТАМ

Эффективность включения дезоксирибонуклеата натрия в комплексное лечение пациентов с внебольничной пневмонией

А. А. Зуйкова, *доктор медицинских наук, профессор*
О. Н. Красноруцкая, *доктор медицинских наук*
Ю. А. Котова, *кандидат медицинских наук*
Н. В. Страхова, *кандидат медицинских наук*
Д. Ю. Бугримов[1], *кандидат медицинских наук*

ФГБОУ ВО Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, *Воронеж*

Резюме. Высокая доля летальности, прогрессивный рост осложнений внебольничной пневмонии (ВП), снижение работоспособности и развитие инвалидизации делают ВП существенной медико-социальной проблемой. В соответствии с современной концепцией развития пульмонологической службы в России для комплексного решения проблемы высокой заболеваемости ВП необходимо не только развивать вопросы диагностики и терапии, но и совершенствовать методы медикаментозной реабилитации. Целью исследования является оценка клинической эффективности включения иммуномодулятора и репаранта в комплексное лечение пациентов с внебольничной пневмонией. Исследование проводилось на клинических базах кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Всего в исследовании приняли участие 64 пациента в возрасте от 18 до 55 лет. Установлено, что наиболее диагностически ценными для оценки динамики течения ВП являются содержание в крови CD3, CD8, CD22 и концентрации ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10. Результаты проведенного исследования показали, что добавление пациентам с диагнозом «ВП, I–II класс риска (PSI)» к стандартной терапии дезоксирибонуклеата натрия дает более продуктивное восстановление структур легочной ткани по сравнению с результатами пациентов только на стандартной терапии, нормализует наибольшее количество показателей иммунного статуса и провоспалительных цитокинов, позволяет снизить сроки временной нетрудоспособности пациентов.
Ключевые слова: иммунитет, иммуномодулятор, репарант, внебольничная пневмония, реабилитационный потенциал, лейкоциты, цитокины, временная нетрудоспособность.

The effectiveness of the inclusion of sodium deoxyribonucleate in complex treatment of patients with community-acquired pneumonia

A. A. Zuikova, O. N. Krasnorutskaya, Yu. A. Kotova, N. V. Strakhova, D. Yu. Bugrimov

Abstract. High degree of lethality, progressive increase of complications of community-acquired pneumonia (CAP), reduction of performance and formation of incapacitation make CAP an important medical and social problem. According to the modern concept of development of pulmonological service in Russia, for complex solution of the problem of high rate of CAP morbidity, it is necessary not only to develop questions of diagnostics and therapy, but also perfect methods of drug rehabilitation. The objective of the study was to assess clinical efficiency of inclusion of immunomodulator and repair in complex treatment of community-acquired pneumonia in patients with different degree of rehabilitation potential. The study was conducted on clinical bases of the chair of clinical therapy of FSBI of Voronezh region, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Healthcare of Russia.
In total, the study included 64 patients at the age of 18–55. It was defined that to assess the dynamics of CAP course, content of CD3, CD8, CD22 in blood, as well as concentration of IL-1, IL-8, IL-10 are the most significant in terms of diagnostics. The study results showed that, at the stage of rehabilitation, addition of sodium deoxyribonucleate in patients diagnosed with «CAP, I–II risk class (PSI)», to the standard therapy, gives more productive recovery of pulmonary tissue structures, as compared to the results in patients who got only standard therapy, normalizes most indicators of immune status, and pro-inflammatory cytokines, allowing to reduce the timelines of the patients' temporary disability.
Keywords: immunity, immunomodulator, repair, community-acquired pneumonia, rehabilitation potential, white blood cells, cytokines, temporary disability

Внебольничная пневмония (ВП) входит в тройку наиболее распространенных острых инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы человека [5], а летальность после этой патологии еще никому не уступала лидирующей позиции [3]. Ежегодно в Российской Федерации у почти 500 тысяч человек в возрасте старше

[1] Контактная информация: danikst@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.18.12.016

18 лет устанавливается диагноз «внебольничная пневмония» [7], а с учетом периодов эпидемий ОРВИ в нашей стране эта цифра может достигать 1 млн пациентов в год [13]. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, смертность от ВП неуклонно растет: уровень летальности в 2010 г. составлял 2,6–2,9 случая на 1500 заболевших, а в 2015 г. — уже 7,8–9,6 случая на 1500 заболевших. В периоды острых эпидемий ОРВИ летальность может достигать 35,7–52,2 случая на 1500 заболевших [7, 9]. Высокая доля летальности, прогрессивный рост осложнений ВП, снижение работоспособности и развитие инвалидизации — все это выводит ВП как немалую медико-социальную проблему [11, 12, 15].

Под влиянием внешних и внутренних факторов изменился характер течения ВП, возросло число людей с повышенной склонностью к осложненному течению и длительному периоду нетрудоспособности — все это значительно влияет на качество жизни пациентов после ВП [1] и требует включения в алгоритмы лечения таких пациентов не только медикаментозной терапии острого состояния, но и реабилитационных мероприятий в стадии регресса [3, 5].

Сопутствующей проблемой при развитии ВП является высокая степень выраженности нарушений иммунного статуса, а, как известно, нарушения иммунитета являются определяющим фактором в генерализации воспалительных процессов, развитии осложнений, отсутствии или снижении эффективности проводимой базисной антибактериальной терапии [8]. Кроме того, применяемые для лечения ВП антибактериальные и противовирусные препараты зачастую оказывают негативное влияние на иммунный статус человека, вызывая иммуносупрессию [2, 4], и лишь некоторые из них, в частности производные фторхинолонов и макролидов, способны его стимулировать [13].

Экономический анализ эффективности комплексного подхода на этапе долечивания после перенесенных острых воспалительных заболеваний респираторного тракта в РФ, произведенный методом монетарных затрат исходя из фактической стоимости годового лечения пациентов с внебольничной пневмонией за 5-летний период (2008–2012 гг.), показал снижение расходов, связанных с лечением, на 72,3% [9].

Таким образом, в соответствии с современной концепцией развития пульмонологической службы в РФ [6, 12] для комплексного решения проблемы высокой заболеваемости ВП необходимо не только развивать вопросы диагностики и терапии, но и совершенствовать методы медикаментозной реабилитации [10].

Целью данного исследования была оценка клинической эффективности включения иммуномодулятора с репаративным эффектом дезоксирибонуклеата натрия (Деринат®, раствор для в/м введения 15 мг/мл, 5 мл) в комплексное лечение пациентов с внебольничной пневмонией.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на клинических базах кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Всего в исследовании приняли участие 64 пациента в возрасте от 18 до 55 лет, с каждым из которых подписывалось информированное согласие, подтверждающее их добровольное участие в исследовании. Критериями включения в исследование пациентов были установленный диагноз «внебольничная пневмония» с распространенностью процесса — не более одной доли; имеющих I или II класс функциональных нарушений (ФК I и ФК II); возможность амбулаторного лечения и посещения пациентом амбулаторно-поликлинического приема; отсутствие индивидуальной непереносимости применяемой терапии; отсутствие заболеваний, требующих назначения иной антибактериальной и/или иммуномодулирующей терапии; неучастие пациентов в каких-либо клинических исследованиях в течение предыдущего календарного месяца. Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в условиях терапевтических отделений БУЗ ВО Воронежская ГКП № 4 и БУЗ ВО Воронежская ГКП № 1. Всего пациентами было осуществлено 4 визита к врачу поликлиники:

- 1-й визит — оценка клинических данных, выставление диагноза, определение тяжести состояния больного, подписание информированного согласия, составление плана амбулаторного лечения, назначение общего анализа крови (ОАК), иммунного статуса и рентгенографии (R-графии) органов грудной клетки;
- 2-й визит (через 3–4 суток) — определение эффективности антибактериальной терапии на основании клинической картины (улучшение самочувствия и/или нормализация температуры тела); назначение внутримышечной формы дезоксирибонуклеата натрия;
- 3-й визит (через 7–10 суток) — решение вопроса об отмене антибактериальной терапии или ее продолжении, контроль выполнения назначений;
- 4-й визит (через 14–16 суток) — назначение ОАК, иммунного статуса и R-графии органов грудной клетки; определение трудоспособности больного.

Равнозначные по клиническому диагнозу пациенты были распределены на две группы: основная группа (группа ОГ) — 34 пациента, которым к стандартной терапии подключали дезоксирибонуклеат натрия (Деринат®, раствор для в/м введения 15 мг/мл, 5 мл) по 5 мл 1 раз в 24 часа в течение 5 дней, и референтную группу (группа РГ) — 30 пациентов, получавших только стандартную терапию.

Стандартная терапия включала в себя антибактериальную терапию амоксициллинами (Флемоксин Солютаб, Амосин) и/или макролидами (Азитромицин, Азитрокс); симптоматическую терапию (обильное теплое питье, жаропонижающие препараты), муколитические (Амбробене, Амброксол), противокашлевые средства (Коделак, Синекод, Либексин) — все по показаниям.

Критериями наступления «стадии разрешения» клинического течения ВП являлись: зафиксированная стабильная нормализация температуры тела пациента (< 37,0 °С); отсутствие интоксикации; ЧДД < 20/мин; лабораторные данные ОАК: лейкоциты — 10×10^9/л (нейтрофилов < 80%, палочкоядерных < 6%); R-грамма: отсутствие отрицательной динамики.

По степени функциональных нарушений и их функциональному классу (ФК) выделяли 4 уровня реабилитационного потенциала (РП) пациента:

- высокий уровень РП (ФК I) — пневмония без фиброзных изменений в легких с небольшими функциональными нарушениями в виде дыхательной недостаточности I степени (ДН I);
- средний уровень РП (ФК II) — пневмония с умеренными функциональными нарушениями в виде ДН I–II степени в сочетании (или без сочетания) с недостаточностью кровообращения I стадии (НК I);

- низкий уровень РП (ФК III) — пневмония со значительными функциональными нарушениями в виде ДН II степени в сочетании (или без сочетания) с НК IIA стадии;
- крайне низкий уровень РП (ФК IV) — пневмония с резкими нарушениями в виде ДН III в сочетании (или без сочетания) с недостаточностью кровообращения IIБ и III стадии.

Оценка тяжести внебольничной пневмонии, а также определение критериев пневмонии нетяжелого течения проводились по шкале PSI [15]. Все участники исследования соответствовали I и II классу риска, т. е. могли проходить лечение от ВП в амбулаторных условиях.

Лабораторные исследования проводились на базе клинико-диагностических лабораторий БУЗ ВО Воронежская ГКП № 4 и БУЗ ВО Воронежская ГКП № 1: общий анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе Adams A1c HA-8160 (производитель — Япония, сертификат соответствия по РФ: 360074895-2014 г.).

Определение иммунного статуса пациентов заключалось в оценке фенотипа лимфоцитов методом иммуноферментного анализа с помощью моноклональных антител (ООО «Сорбент», Москва) к структурам CD3 (общие Т-лимфоциты), CD22 (В-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (цитотоксические клетки), CD16 (натуральные киллеры — NK-клетки). Количественная оценка уровней интерлейкинов (ИЛ) — ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 в сыворотке крови проводилась с помощью набора реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Инструментальное исследование заключалось в рентгенографии органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, на основании результатов которой оценивалась степень выраженности повреждения ткани легких.

При интерпретации результатов использовали стандартные методы вариационной статистики, однофакторного дисперсионного анализа и парного корреляционного анализа. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакетов программ Excel 2010, Statistica 10.0, SPSS for Windows с использованием параметрических или непараметрических критериев (t-критерий Стьюдента, а также критерии Манна–Уитни и Вилкоксона соответственно). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Случаев возникновения нежелательных реакций или побочного действия препарата Деринат® у пациентов в ходе проведенного исследования установлено не было.

Результаты исследований и обсуждение

Оценка состояния пациентов проводилась при 1-м визите к врачу, когда устанавливался диагноз внебольничной пневмонии, назначалась стандартная терапия; проводились ОАК пациентов, определение иммунного статуса и R-графическое исследование области грудной клетки, оценивался класс риска развития осложнений (шкала PSI). Показатели объективного обследования пациентов при 1-м визите (до начала лечения) представлены в табл. 1. Также на 1-м визите пациентам в исследовании назначалась стандартная терапия. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводилась через 72 часа — при 2-м визите к врачу.

На 2-м визите к врачу у всех пациентов в исследовании была выявлена эффективность антибактериального лечения, после чего была назначена программа реабилитации. На этом же визите пациентам группы ОГ (n = 34 чел.) в комплексное лечение добавлялся препарат Деринат®. При 3-м визите к врачу 86,7% (26 человек) пациентов группы РГ и 91,2% (31 человек) пациентов группы ОГ в связи с положительной клинической динамикой (отсутствие одышки, редкий влажный кашель, нормализация температуры тела) была отменена антибактериальная терапия. Оставшимся пациентам в исследовании применение антибиотиков продолжили до 4-го врачебного визита. Дыхательная реабилитация была продолжена всем пациентам в исследовании в полном объеме. При 4-м врачебном визите оценивали общее состояние пациентов обеих групп в исследовании (табл. 2), проведено исследование общего анализа крови — ОАК (табл. 3), иммунного статуса пациентов (табл. 4) и R-графия органов грудной клетки, а также определены предварительные сроки вре-

Таблица 1

Показатели объективного обследования пациентов при 1-м визите к врачу

Пациенты	Температура тела, °С	ЧДД, ед./мин	ЧСС, ед./мин	АД, мм рт. ст.
Группа РГ (n = 30)	37,7 ± 3,1	17,7 ± 3,8	85,4 ± 3,6	143,2 ± 7,8/91,4 ± 3,1
Группа ОГ (n = 34)	37,8 ± 2,8	17,5 ± 3,2	84,6 ± 2,9	141,9 ± 6,6/92,1 ± 2,9

Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений в минуту; ЧСС – частота сокращений сердца в минуту; АД – показатель артериального давления крови пациента (систолическое/диастолическое).

Таблица 2

Показатели объективного обследования пациентов при 4-м визите к врачу

Пациенты	Температура тела, °С	ЧДД, ед./мин	ЧСС, ед./мин	АД, мм рт. ст.
Группа РГ (n = 30)	36,4 ± 0,4	14,2 ± 2,1	72,8 ± 6,2	131,8 ± 6,8/82,7 ± 3,3
Группа ОГ (n = 34)	36,4 ± 0,3	13,8 ± 1,8	71,4 ± 5,8	132,9 ± 5,8/84,5 ± 1,8

Примечание. ЧДД – частота дыхательных движений в минуту; ЧСС – частота сокращений сердца в минуту; АД – показатель артериального давления крови пациента (систолическое/диастолическое).

Таблица 3

Лабораторные показатели ОАК у пациентов при 1-м и 4-м визитах к врачу

Пациенты	Количество гемоглобина, г/л		Количество лейкоцитов, 109/л-з		СОЭ, мм/ч	
	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит
Группа ОГ (n = 34)	132,8 ± 2,9	147,3 ± 3,3*	10,4 ± 3,3	8,7 ± 1,1*	34,6 ± 2,7	28,8 ± 2,9
Группа РГ (n = 30)	131,7 ± 3,1	129,4 ± 3,6	11,8 ± 3,2	10,1 ± 1,4*	33,5 ± 2,8	31,4 ± 3,1

*Примечание. * $p < 0,05$.*

менной нетрудоспособности каждого больного.

Объективное обследование больных после проведенного лечения выявило положительную клиническую динамику у всех пациентов в исследовании.

Сравнительная характеристика ОАК пациентов в исследовании до начала лечения (1-й визит) и после завершения (4-й визит) представлена в табл. 3.

Анализ иммунного статуса пациентов в исследовании до начала лечения выявил схожие изменения показателей у пациентов группы ОГ и группы РГ (табл. 4): повышение В-лимфоцитов (CD22), увеличение концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-8 и ИЛ-6 в 1,7 и 1,5 раза соответственно по сравнению со здоровыми людьми); снижение содержания Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8), NK-клеток (CD16) (табл. 4).

После завершения всего лечения, на фоне применения препарата Деринат® у пациентов группы ОГ достоверно ($p < 0,05$) нормализовалось содержание общих лимфоцитов (CD3) — 56,8 ± 1,8% (1,16 ± 10^9/л); NK-клеток (CD16) — 11,3 ± 2,3%, но при этом уровень CD4 (популяция Т-хелперов) оставался неизменным с момента начала лечения ВП — 38,9,4 ± 1,4% ($p \geqslant 0,05$). По сравнению с данными больных, получавших только стандартное лечение (группа РГ), у пациентов группы ОГ CD8 (24,9 ± 1,2%, $p < 0,05$) повышался процент В-лимфоцитов (CD22) — 37,5 ± 0,1 ($p < 0,05$) (табл. 3). При исследовании концентрации цитокинов выявлено, что ИЛ-1, ИЛ-8 и ИЛ-10 у пациентов группы ОГ достоверно ($p < 0,05$) снижались до нормальных значений: 152,7 ± 34,4, 181,7 ± 19,4 и 34,7 ± 9,8 пкг/мл соответственно (табл. 3). Стоит отметить, что изменения показателей ИЛ-4 и ИЛ-6 существенно недостоверно ($p \geqslant 0,05$) отличались от данных группы РГ.

Таким образом, наиболее диагностически ценными показателями для оценки динамики течения внебольничной пневмонии являются содержание в крови CD3, CD8, CD22 и концентрации ИЛ-1, ИЛ-8, ИЛ-10. Включение препарата Деринат® в лечение пациентов с внебольничной пневмонией нормализует наибольшее количество показателей иммунного статуса (табл. 3).

Случаев возникновения нежелательных реакций в виде местных реакций, случаев непереносимости или побочного действия препарата Деринат®, р-р 15 мг/мл у пациентов в ходе проведенного исследования установлено не было. Также не зафиксировано случаев нежелательных реакций при комплексном лечении с антибиотиками (отсутствие негативного лекарственного взаимодействия).

Рентгенографическое исследование органов грудной клетки пациентов при 1-м визите к врачу показало наличие у 94,2% (32 человека) обследованных группы ОГ и 93,3% (28 человек) обследованных группы РГ очагов инфильтрации, частично занимавших одну долю легкого. В каждой группе по 2 обследованных (5,8% и 6,7% пациентов) имели полную инфильтрацию одной доли легкого. После проведенного комплексного лечения пациентов обеих групп при 4-м визите к врачу проводилась повторная R-графия органов грудной клетки. У 26 пациентов (76,4%)

Таблица 4

Лабораторные показатели иммунного статуса пациентов при 1-м и 4-м визитах к врачу

Показатели	Группа ОГ (n = 34)		Группа РГ (n = 30)	
	1-й визит	4-й визит	1-й визит	4-й визит
CD3, %	32,4 ± 2,4	56,8 ± 1,8*	31,9 ± 2,6	36,1 ± 1,9*
CD4, %	38,4 ± 2,9	38,9,4 ± 1,4	37,9 ± 3,8	39,4 ± 2,2
CD8, %	22,4 ± 0,9	24,9 ± 1,2	23,4 ± 1,1	29,3 ± 2,6*
CD16, %	5,2 ± 0,7	11,3 ± 2,3*	5,2 ± 0,6	6,6 ± 0,2*
CD22, %	18,6 ± 0,8	37,5 ± 0,1*	18,8 ± 1,1	22,7 ± 0,3
ИЛ-1, пкг/мл	402,2 ± 29,4	152,7 ± 34,4*	401,7 ± 30,1	287,4 ± 25,7
ИЛ-4, пкг/мл	248,7 ± 14,7	264,4 ± 13,7	251,1 ± 12,3	267,6 ± 21,8
ИЛ-6, пкг/мл	368,1 ± 18,2	334,7 ± 14,8	364,7 ± 14,8	334,9 ± 23,1
ИЛ-8, пкг/мл	326,8 ± 14,6	181,7 ± 19,4*	325,2 ± 12,7	295,4 ± 13,7
ИЛ-10, пкг/мл	127,4 ± 2,6	34,7 ± 9,8*	129,3 ± 14,3	101,4 ± 13,9

*Примечание * $p < 0,05$.*

группы ОГ наблюдалось полное рассасывание инфильтрата в очагах поражения. При этом стоит отметить, что у одного пациента с выявленной полной инфильтрацией доли легкого также установлено полное рассасывание инфильтрата. Частичный очаговый инфильтрат выявлен у 8 пациентов (23,6%) группы ОГ, но у каждого из них имелась положительная рентгенографическая динамика уменьшения очагов инфильтрации доли легкого. При 4-м визите к врачу у 19 пациентов (63,3%) группы РГ рентгенографически установлено полное рассасывание очагов инфильтрации, у 10 пациентов (33,2%) — частичное рассасывание инфильтрата, а 1 пациент (3,5%) был без положительной динамики, хотя клинически у него было установлено улучшение состояния течения внебольничной пневмонии. Стоит отметить, что у 2 пациентов группы РГ, у которых при 1-м визите к врачу выявлена полная инфильтрация доли легкого, стандартная терапия привела к уменьшению очага инфильтрации. Таким образом, R-графические исследования пациентов свидетельствуют о том, что включение в стандартную схему терапии внебольничной пневмонии иммуномодулятора и репаранта Деринат®, р-р 15 мг/мл способствует более выраженному процессу восстановления легочной ткани.

Анализ сроков выдачи больничных листов пациентам с внебольничной пневмонией выявил следующую динамику: в группе ОГ средний срок листов временной нетрудоспособности составил 15,8 ± 2,3 дня, а в группе РГ — 18,7 ± 1,9 дня. Дополнительное включение в схему лечения пациентов с внебольничной пневмонией препарата Деринат®, по сравнению со стандартной терапией, позволяет сократить сроки временной нетрудоспособности и расходы на выплату пособий по ним.

Выводы

Результаты проведенного исследования клинической эффективности препарата Деринат®, р-ра 15 мг/мл для в/м введения в комплексном лечении пациентов с диагнозом внебольничная пневмония I–II класс риска (PSI), позволяют сделать следующие выводы:

- на фоне сочетания препарата Деринат® со стандартной терапией наблюдалось более продуктивное восстановление структур легочной ткани — на 17,3% по сравнению с результатами пациентов только на стандартной терапии;
- добавление препарата Деринат® к стандартной схеме лечения пациентов с внебольничной пневмонией нормализует наибольшее количество показателей иммунного статуса — CD3, CD8 и CD22, а также концентрацию провоспалительных цитокинов — ИЛ-1, ИЛ-8 и ИЛ-10;
- включение препарата Деринат® в лечение пациентов с внебольничной пневмонией позволяет снизить сроки их временной нетрудоспособности на 15,5%.

Литература

1. *Малявин А. Г., Епифанов В. А., Глазкова И. И.* Реабилитация при заболеваниях органов дыхания. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 352 с.
2. *Минаева Н. В., Сюткина Я. А.* Сравнительный анализ тактики ведения периода реабилитации после внебольничной пневмонии у детей // Пермский медицинский журнал. 2014. № 4 (т. 32). С. 39–44.
3. *Мухарлямов М. Ю., Сычева М. Г.* с соавт. Пульмонологическая реабилитация: современные программы и перспективы // Пульмонология. 2013. № 6. С. 39–44.
4. Морозов М. А. Двухсторонняя внебольничная пневмония (сравнительные клинико-эпидемиологические и топические характеристики) / Морозов М. А. с соавт. // Дальневосточный медицинский журнал. №4. 2018. С. 17–21.
5. Планы ведения больных / Под ред. О. Ю. Атькова, Е. И. Полубенцевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
6. Приказ МЗ РФ № 1213н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии» от 20.12.2012.
7. Реабилитация в пульмонологии. Учебно-методическое пособие / Под ред. Кундер Е. В. Витебск, 2016. 144 с.
8. *Серикова Л. Н.* Коррекция нарушений иммунного статуса у больных внебольничной пневмонией с использованием Диквертина и Дерината. Авторфер. дисс. ... к.м.н. Курск, 2007. 23 с.
9. *Гвозденко Т. А., Черпак Н. А., Волкова М. В., Белик Л. А.* Социально-экономические аспекты восстановительного лечения больных респираторной патологией / Труды НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения. Владивосток: ДВФУ, 2014. С. 6–18.
10. Физиотерапия и ЛФК при пневмонии. Учебно-методическое пособие / Под ред. Багель Г. Е. Минск, 2003. 15 с.
11. *Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С.* и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. М., 2010. 84 с.
12. *Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С.* и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. М., 2014. 92 с.
13. *Чучалин А. Г.* Затяжная пневмония // Пульмонология. 2014. № 3. С. 5–10.
14. *Hayashi K., Sasai M., Iwasaki A.* Toll-like receptor 9 trafficking and signaling for type I interferons requires PIKfyve activity // Int Immunol. 2015. 27 (9), p. 435–445.
15. *Fine M. J.* A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia // N Engl J Med. 1997; 336: 243–250.

Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах

С. С. Леденцова[*, 1]
Н. И. Гуляев[**], *доктор медицинских наук*
А. В. Гордиенко[**], *доктор медицинских наук, профессор*
Н. П. Гаврилова[***], *кандидат медицинских наук*
Л. С. Орешко[****], *доктор медицинских наук, профессор*
П. В. Селиверстов[***], *кандидат медицинских наук*

** **СПб ГБУЗ ГП № 76,** Санкт-Петербург*
*** **ФГБВОУ ВМА им. С. М. Кирова,** Санкт-Петербург*
**** **ООО «Медицинский центр «МСЧ № 24»,** Санкт-Петербург*
***** **ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России,** Санкт-Петербург*

Резюме. В настоящее время препаратами первого выбора лечения акне являются системные ретиноиды. Данная группа препаратов оказывает выраженный гепатотоксический эффект, что нужно учитывать при применении их в стандартных схемах терапии акне. Целью данной работы было изучить влияние препарата урсодезоксихолевой кислоты на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином у пациенток с акне тяжелой степени тяжести, принимающих комбинированные оральные контрацептивы.
Ключевые слова: акне, побочные эффекты терапии, изотретиноин, ретиноиды, лекарственное поражение печени, урсодезоксихолевая кислота, профилактика.

Combination of acne treatment in women with prevention of complications using standard schemes of systemic retinoids

S. S. Ledentsova, N. I. Gulyaev, A. V. Gordienko, N. P. Gavrilova, L. S. Oreshko, P. V. Seliverstov

Abstract. Currently, the first-line drugs for acne treatment are systemic retinoids. This group of drugs has a pronounced hepatotoxic effect, which should be taken into account when using them in standard acne treatment schemes. The aim of the study was to study the effect of ursodeoxycholic acid on the tolerability and effectiveness of systemic isotretinoin therapy in patients with severe acne taking combined oral contraceptives.
Keywords: acne, side effects of therapy, isotretinoin, retinoids, COC, drug liver damage, ursodeoxycholic acid, prevention.

На сегодняшний день акне (*acne vulgaris*) рассматривают как одно из наиболее распространенных хронических заболеваний кожи с поражением сальных желез. Известно, что акне чаще наблюдается в пубертатном возрасте, однако в последние годы наметился неуклонный рост частоты встречаемости заболевания среди других возрастных групп, особенно у женщин [1, 2]. По данным разных авторов более 50% из них в возрасте 20–29 лет и 26% — 40–49 лет имеют персистирующие акне. В указанных возрастных группах 15–20% пациенток страдают средней и тяжелой степенью выраженности акне [3–6].

Патофизиология акне достаточно хорошо изучена. Основные факторы риска развития и прогрессирования акне у женщин — относительная или абсолютная гиперандрогения, западный тип диеты с частым употреблением молочных продуктов и продуктов с высоким гликемическим индексом, что способствует развитию метаболических нарушений.

Выбор схемы лечения акне зависит от степени тяжести течения заболевания; медикаментозное воздействие включает в себя системную и наружную терапию. По рекомендациям Американской академии дерматологии (American academy of dermatology, AAD) и Европейского форума дерматологов (European dermatology Forum, EDF), а также согласно Российским федеральным клиническим рекомендациям изотретиноин относится к препаратам первой линии системной терапии акне, что обусловлено его действием на большинство звеньев патогенеза заболевания [7–9]. Лечение изотретиноином у женщин сопровождается, как правило, назначением комбинированных оральных контрацептивов (КОК) по причине тератогенного действия препарата. Несмотря на то, что опыт использования системного изотретиноина в клинической практике составляет около 25 лет и специалисты овладели методами купирования проявления гипервитаминоза, актуальной остается проблема влияния препарата на внутренние органы, в том числе на желудочно-кишечный тракт [10]. При незначительном повышении печеночных трансаминаз, как правило, снижают суточную дозировку препарата, поскольку преждевременная его отмена, без достижения кумулятивной дозы, может быть причиной полного отсутствия эффекта или рецидива акне. Подобное повышение активности печеночных трансаминаз на фоне лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) требует назначения гепатотропных препа-

[1] Контактная информация: led23@mail.ru
DOI: 10.26295/OS.2020.30.33.015

ратов. Дополнительным побочным эффектом терапии оральным изотретиноином, согласно аннотации, является гиперлипидемия на фоне нарушения углеводного обмена [11, 12].

КОК, являясь комбинацией гормональных средств, обладают рядом побочных эффектов. Часто встречаются нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): дискомфорт в области живота, тошнота, рвота, метеоризм, гепатотоксический эффект и нарушение толерантности к глюкозе. Последние два расстройства проявляются при сочетанном приеме изотретиноина и КОК. Следует отметить, что препараты, содержащие эстрогены и/или прогестины, могут вызывать медикаментозный холестатический гепатоз [13].

Комплексное лечение акне у женщин с использованием изотретиноина и КОК повышает риски развития побочных эффектов и в первую очередь ЛИПП [11, 13–16]. В целях снижения указанных рисков следует назначать препараты с гепатопротективным, нормолидемическим и нормогликимическим эффектами.

Несомненно, актуальным вопросом является разработка схем лечения изотретиноином и КОК с включением препаратов, обладающих гепатопротективным действием, а также нормализующих липидный и углеводный обмены. Подобная комбинация является залогом повышения эффективности и переносимости лечения основного заболевания.

Одним из известных гепатопротекторов, с доказанными гепатопротективным, желчегонным, противовоспалительным, пребиотическим, нормолидемическим, нормогликемическим и иными эффектами, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — Урсофальк [17, 18].

Целью данного исследования было изучить влияние препарата Урсофальк на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином у пациенток с акне тяжелой степени, принимающих КОК.

Материалы и методы исследования

Обследовано 60 женщин в возрасте 29,4 ± 11,3 года с акне тяжелой степени, подтвержденной инструментальными и клинико-лабораторными методами обследования. Все пациентки были рандомизированы на две группы: основная группа (ОГ) — 32 больных, получавших терапию изотретиноином 100 мг/кг в сутки перорально и Урсофальком в стандартной дозировке 10 мг/кг, и группа сравнения (ГС) — 28 человек, получавших только основную терапию в виде изотретиноина. Срок наблюдения за пациентками составил в среднем 7 месяцев до достижения кумулятивной дозы изотретиноина. Все женщины получали соответствующую адъювантную наружную увлажняющую терапию. После их обследования гинекологом-эндокринологом для исключения основных признаков синдрома поликистозных яичников пациенткам из обеих групп назначили КОК за один месяц до начала терапии, во время нее и еще на месяц после окончания лечения.

В каждой группе было проведено *общеклиническое обследование* до лечения, через один месяц после его начала и затем каждые три месяца во время терапии: сбор анамнеза, клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов), биохимический анализ крови (общий белок, С-реактивный белок, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, амилаза, липаза, глюкоза, общий холестерин), липидограмма, уровень общего тестостерона, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Определение качества жизни проводилось по опроснику SF-36.

Клиническая оценка эффективности терапии акне была проведена на основании следующих критериев:

- выраженность эритемы и инфильтрации по 4-балльной системе (0 — нет; 1 — умеренно выражены; 2 — выражены; 3 — резко выражены);
- индекс клинического течения (индекс тяжести), оцениваемый по 4-балльной системе от 0 до 3 баллов (0 — количество комедонов, папулопустул до 5; 1 — от 5 до 10; 2 — от 10 до 20; 3 — более 20).

Сумму всех баллов выражали в виде общего счета, максимальное число равно 9. Регистрацию всех показателей проводили до лечения, затем еженедельно до окончания курса терапии.

Также оценивалась *степень выраженности угревой болезни* по методу C. H. Cooc и соавт. (1979) в модификации B. S. Allen и J. G. Smith (1982) на основании шкалы от 0–8. Восемь градаций, выделяемых по указанной шкале, позволяют провести количественную и качественную характеристику степени тяжести заболевания, учитывая площадь поражения и количество высыпных элементов. Регистрацию всех показателей проводили до лечения, затем еженедельно до окончания курса терапии.

Результаты и обсуждение

По достижении кумулятивной дозы изотретиноина в обеих группах отмечался значительный регресс эритемы, инфильтрации со значительным снижением числа воспалительных элементов, достигающий наименьших значений к концу лечения.

Таблица

Динамика показателей в основной группе и группе сравнения

Показатели	Ед. изм.	Основная группа, M ± m		Группа сравнения, M ± m	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий холестерин	ммоль/л	5,97 ± 0,36	4,89 ± 0,54**	5,94 ± 0,63	6,09 ± 0,44
Триглицериды	ммоль/л	2,05 ± 0,45	1,06 ± 0,29**	1,51 ± 0,92	2,31 ± 0,65
Липопротеиды низкой плотности	ммоль/л	3,41 ± 0,63	2,54 ± 0,61**	3,71 ± 0,41	3,11 ± 0,39
Липопротеиды очень низкой плотности	ммоль/л	1,54 ± 0,31	0,57 ± 0,26**	1,59 ± 0,65	1,91 ± 0,64
Липопротеиды высокой плотности	ммоль/л	1,39 ± 0,30	1,79 ± 0,26**	1,42 ± 0,42	1,34 ± 0,26
Коэффициент атерогенности	—	3,84 ± 1,45	1,69 ± 0,59**	3,87 ± 2,53	4,24 ± 1,49
АЛТ	ед/л	28,76 ± 8,3	15,45 ± 6,5**	22,36 ± 8,69	45,71 ± 2,53
АСТ	ед/л	22,67 ± 6,5	16,35 ± 7,63**	15,5 ± 4,35	41,2 ± 6,34
Глюкоза	ммоль/л	4,45 ± 0,65	3,97 ± 0,05**	4,89 ± 0,34	5,21 ± 0,32

*Примечание. * $p < 0,05$ (доверительная вероятность); ** $p < 0,01$ (доверительная вероятность).*

За время терапии были отмечены следующие изменения лабораторных показателей крови (рис. 1, табл.): повышение активности трансаминаз в ОГ у 5,3% и ГС — у 63,6% пациентов, нарушение липидного спектра крови в ОГ — у 10,5% и ГС — у 40,9%, нарушение углеводного обмена в ОГ у 2,6% и ГС — у 13,6% больных. Известно, что развитие патологических процессов в печени, в том числе при лекарственно индуцированном поражении, способствует нарушению многих видов обмена: белкового, углеводного, липидного и минерального, а также активности некоторых ключевых ферментов [11]. Подобные характерные изменения нашли свое подтверждение в нашей исследовательской группе. В ОГ показатели крови менялись не значимо, что говорит о гепатопротективном эффекте комбинированной терапии.

Проявления симптомов диспепсии на фоне терапии: горечь во рту (ОГ — 5,3%, ГС — 18,2%) (рис. 2); тяжесть в правом подреберье (ОГ — 5,3%, ГС — 27,3%) (рис. 3); метеоризм (ОГ — 7,9%, ГС — 18,2%) (рис. 4); неустойчивый стул (ОГ — 2,6%, ГС — 13,6%) (рис. 5) также были значимо ниже в ОГ. Качество жизни страдало по показателям боли, физического функционирования и общего здоровья более выраженно в группе сравнения, при этом 13,6% пациентов в ней отказались от лечения до накопления кумулятивной дозировки по причине плохой переносимости препарата и снижения качества жизни.

При осмотре у гинеколога-эндокринолога была выявлена гиперандрогения, выражавшаяся в незначительном повышении общего тестостерона (77%), нарушении менструального цикла по типу олигоопсоменореи (54%), хронической ановуляции (32%) (рис. 6). Ультразвуковые признаки поликистозных яичников были обнаружены у 36%. В ходе проведенного лечения уровень тестостерона вернулся к варианту половой нормы у 89% пациенток в обеих группах. В этой связи важно отметить, что включение в основную терапию Урсофалька не повлияло на концентрацию гормонов и не снизило эффективность проводимого лечения.

Изначально и при повторном УЗИ гепатобилиарной системы у пациенток в ОГ и ГС не было выявлено признаков жирового гепатоза или дискинезии желчного пузыря.

Выводы:

1. Терапия акне изотретиноином в стандартной схеме способствовала снижению интенсивности кожных проявлений в обеих группах.

2. Выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ, проявляющихся симптомами диспепсии, на фоне лечения была значительно меньше в ОГ.

3. Включение в терапию Урсофалька способствовало значительному снижению выраженности гепатотоксического действия изотретиноина, нормализации липидного и углеводного обменов у пациентов ОГ.

4. Использование в схеме основной терапии Урсофалька не снижало эффективность гормональной терапии и изотретиноина.

5. Включение Урсофалька в терапию способствовало лучшей переносимости терапии акне при использовании стандартной схемы, а также повышению качества жизни пациенток и, следовательно, приверженности к лечению.

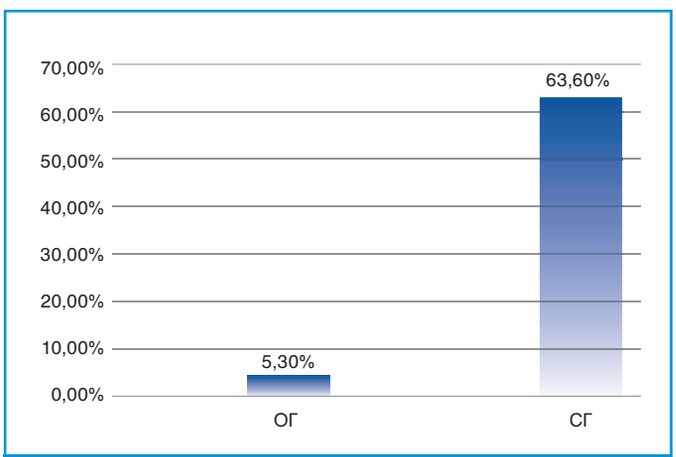


Рис. 1. **Изменение лабораторных показателей крови: активность трансаминаз**

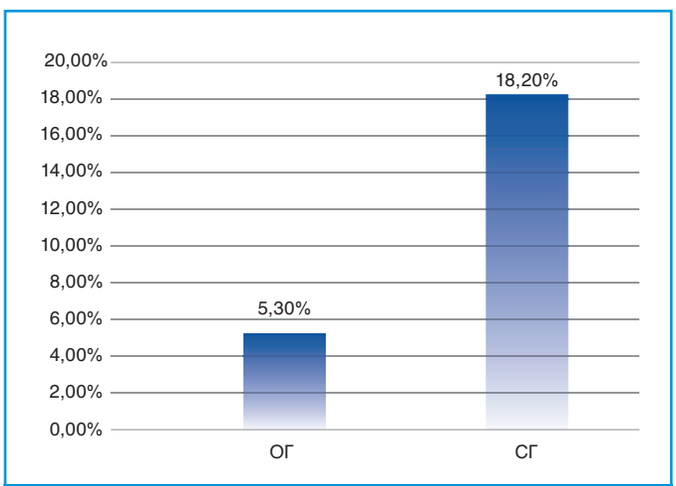


Рис. 2. **Проявления симптомов диспепсии: горечь во рту**

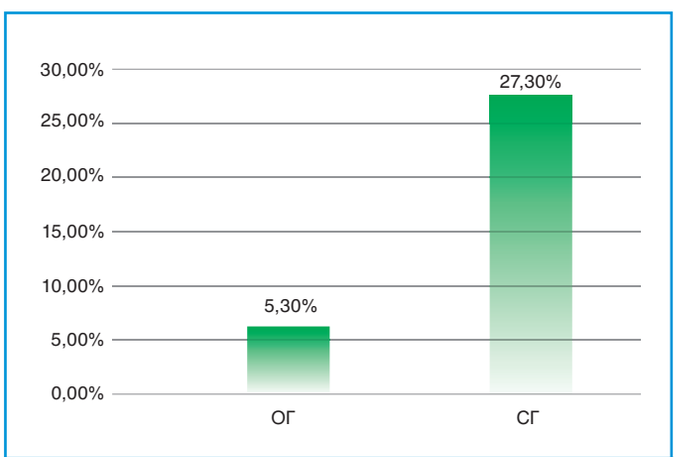


Рис. 3. **Проявления симптомов диспепсии: тяжесть в правом подреберье**

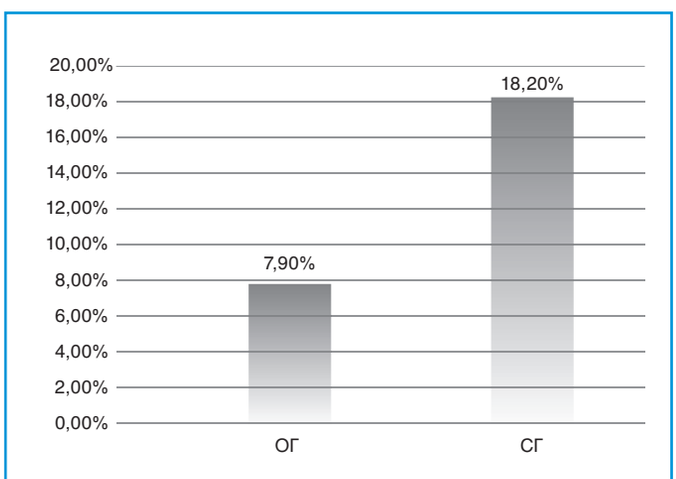


Рис. 4. **Проявления симптомов диспепсии: метеоризм**

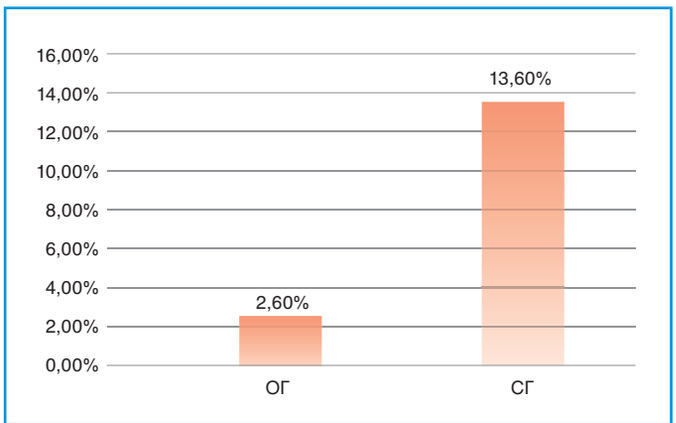


Рис. 5. **Проявления симптомов диспепсии: неустойчивый стул**

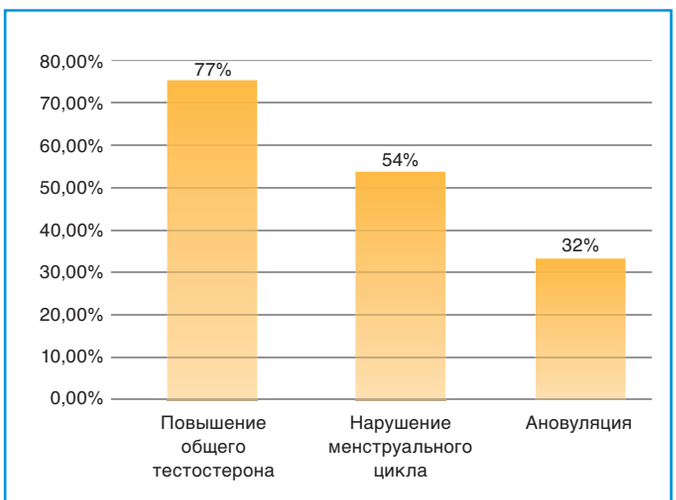


Рис. 6. **Симптомы нарушения функции репродуктивных органов (яичников), данные обследования у гинеколога-эндокринолога (обе группы)**

Заключение

Проведенное исследование демонстрирует необходимость использования препарата УДХК в комплексном лечении пациенток с акне тяжелой степени при назначении терапии системными ретиноидами. Ее эффективность в отношении акне была высокой в обеих группах, однако переносимость длительной терапии в ОГ оказалась выше за счет гепатопротективного действия Урсофалька. Кроме того, отмечалось отсутствие нарушений как липидного спектра крови, так и углеводного обмена в ОГ исследования.

Сочетанное применение препаратов с гепатотоксическим эффектом без соответствующей поддержки привело к низкой комплаентности у ряда пациенток ГС ввиду нарушающих качество жизни побочных эффектов со стороны ЖКТ и отказа от терапии без достижения кумулятивной дозировки изотретиноина.

Предлагаемые в настоящее время схемы лечения акне у женщин (изотретиноин и КОК) обладают рядом побочных эффектов. К ним следует отнести гепатотоксический эффект, нарушение углеводного и липидного обменов. Проведенное исследование демонстрирует эффективность препарата Урсофальк в комплексной терапии пациенток с акне тяжелой степени при использовании терапии системными ретиноидами и КОК.

Литература

1. *Samycia M., Lam J. M.* Infantile acne // Canadian Medical Association Journal. 2016, Dec 06; 188: 17–18. https://doi.org/10.1503/cmaj.160139.
2. *Tan A. U., Schlosser B. J., Paller A. S.* A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients // International Journal of Women's Dermatology. 2017; 4 (2): 56–71. https://doi.org/10.1016/j.palaeo.2018.02.001.
3. *Bhate K., Williams H.* Epidemiology of acne vulgaris // British Journal of Dermatology. 2013; 168: 474-485. https://doi.org/10.1111/bjd.12149.
4. *Poli F., Auffret N., Beylot C., Chivot M., Faure M., Moyse D., Pawin H., Revuz J., Dréno B.* Acne as seen by adolescents: results of questionnaire study in 852 French individuals // Acta Dermato-Venereologica. 2011; 91: 531–536. https://doi.org/10.2340/00015555-1125.
5. *Lynn D. D., Umari T., Dunnick C. A., Dellavalle R. P.* The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence // Adolescent health, medicine and therapeutics. 2016; 7: 13–25. https://doi.org/10.2147/AHMT.S55832.
6. *Collier C. N., Harper J. C., Cafardi J. A., Cantrell W. C., Wang W., Foster K. W.* The prevalence of acne in adults 20 years and older // Journal of the American Academy of Dermatology. 2008; 58 (1): 56–59. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.045.
7. Accutan FDA information. http://www/fda.gov/PDrags/DragSafety/Postmarket DragSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094305.htm American academy of dermatology. https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/acne/isotretinoin.
8. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. ISBN 978-5-89644-123-6. https://cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf.
9. *Львов А. Н., Корнят М. С., Игошина А. В., Назаренко А. Р.* Перспективы в терапии акне: аналитический обзор // Клиническая дерматовенерология и венерология. 2019; 18 (2): 115–128. https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115.
10. *Yao Y., Jones E., Inoki K.* Lysosomal Regulation of mTORC1 by Amino Acids in Mammalian Cells // Biomolecules. 2017, Sep; 7 (3): 51. https://doi.org/10.3390/biom7030051.
11. *Куценко В., Пересада Е., Селиверстов П.* Лекарственные поражения печени. Современное состояние проблемы // Врач. 2020; 31 (1): 69–75. https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-15.
12. *Полухова Ш. М., Мусаева Э. М., Гусейнова Г. А., Гасымова С. В., Джафарова С. Э.* Лекарственные гепатопатии // Вестник ВГМУ. 2018; 17 (4): 29–36. https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.4.29.
13. *Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P., Raimondo M., Orlando A., Tinè F., Grasso R., Randazzo M. A., Barresi L., Gullo D., Musico M., Pagliaro L.* Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history // Annals of Internal Medicine. 1993, Jul 15; 119 (2): 116–20. https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-2-199307150-00004.
14. *Гаврилова Н. П., Селиверстов П. В., Айрапетян М. С., Ситкин С. И., Радченко В. Г.* Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной терапией корригирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 168 (8): 77–81. https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81. http://nogr.org/images/Article/2019/G_08_2019_in-13_77-81.pdf.
15. Dalén E., Westerholm B. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters // Acta Medica Scandinavica. 1974; 195: 459–463. https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1974.tb08171.x.
16. *Arowojolu A. O., Gallo M. F., Lopez L. M., Grimes D. A.* Combined oral contraceptive pills for treatment of acne // Cochrane database of systematic reviews — Intervention. 2012;7. CD004425. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004425.pub6.
17. *Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И.* Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 108 (8): 4–10.
18. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / Пер. с нем. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 259 с.

Medical Journal
Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Медицинский научно-практический портал
www.lvrach.ru

• НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ • СТАТЬИ • ИССЛЕДОВАНИЯ • КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

Нас читают более 15 000 профессионалов ежедневно.

ПРИСОЕДИНЯЙТЕСЬ К ГРУППЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ

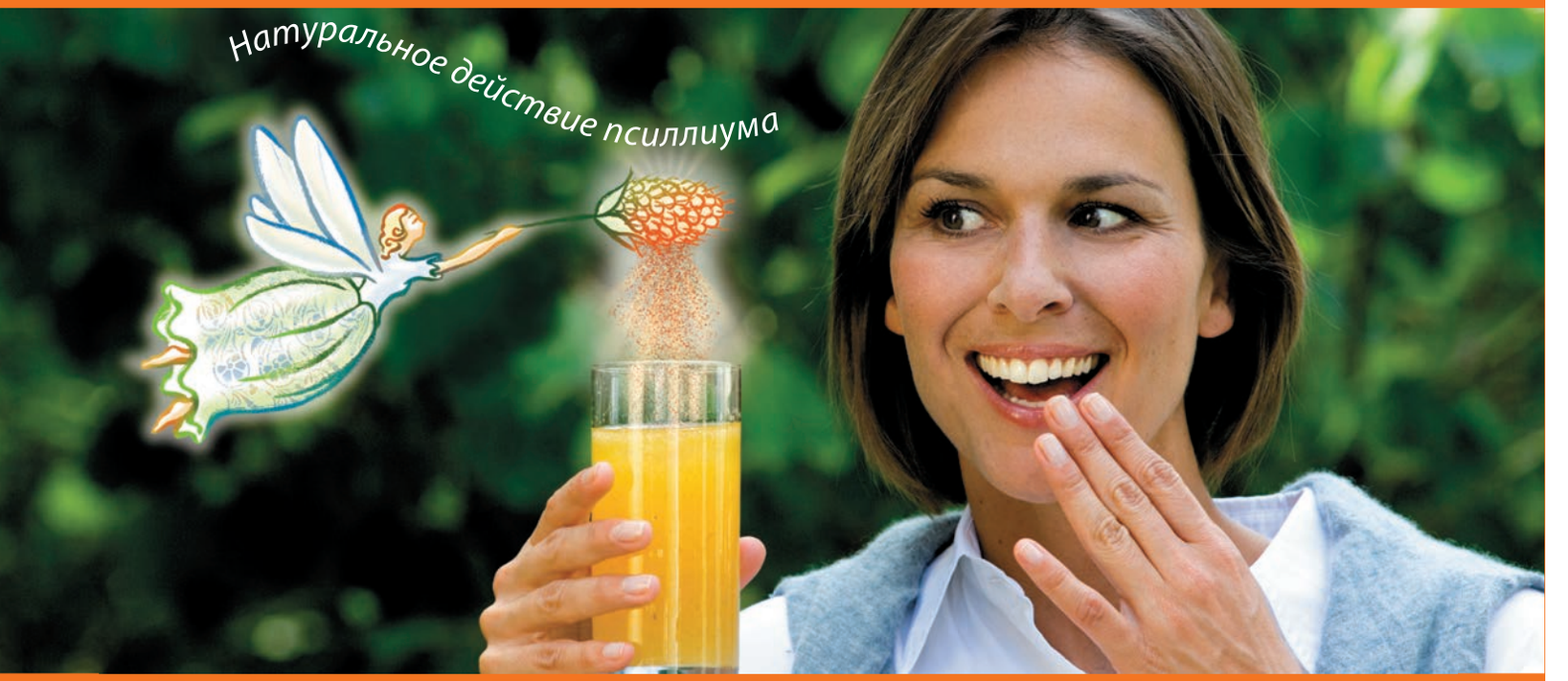
https://vk.com/public141934954

https://ru-ru.facebook.com/groups/lvrach/

ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ ДАЙДЖЕСТ

Подписывайтесь и не пропускайте главное!

Реклама 16+



МУКОФАЛЬК®

Уникальный лекарственный препарат растительного происхождения

- **Препарат мягких пищевых волокон для лечения запора, в том числе при синдроме раздраженного кишечника**
- **Улучшает переносимость диеты при избыточной массе тела и снижает уровень холестерина**
- **Нормализует микрофлору кишечника**

Реклама

Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net