

# 2013

## ТОМ IV

### Выпуск 2

Рецензируемый  
научно-практический журнал

Основан в 2010 году  
в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850

Key title: *Pediatr (Sankt-Peterburg)*

Abbreviated key title: *Pediatr (St.-Peterbg.)*

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ООО «Издательство Н-Л»

Журнал зарегистрирован

Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия

ПИ № ФС77-41678 от 13 августа 2010 г.

**Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга**

Проект-макет: Фролов В. Н.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

<http://www.pediatr.gpma.ru>

<http://www.nauka.gpma.ru>

<http://elibrary.ru>

Издатель, учредитель:

ООО «Издательство Н-Л»

Родин В. Г. (генеральный директор)

Багрова Т. И. (выпускающий редактор)

Донченко Е. А. (верстка)

Думова Е. Н. (корректор)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел/факс: (812) 784-97-51;

e-mail: [nl@n-l.ru](mailto:nl@n-l.ru)

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17.

Тираж 700 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Издательство Н-Л».

Отпечатано ООО «Светлица»,

199106, Санкт-Петербург,

Московское шоссе, 25. Заказ 153.

Подписано в печать 25.08.2013.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Педиатр»

обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

# Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

## ◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Л. В. Тыртова, Н. В. Паршина, К. В. Скобелева*

Генетические и эпигенетические аспекты ожирения и метаболического синдрома, возможности профилактики в детском возрасте ..... 3

## ◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Е. Б. Павлова, В. Н. Тимченко, Н. В. Павлова, И. Ю. Сорокина*  
Антибактериальная терапия детей с острыми тонзиллитами  
в инфекционном стационаре ..... 12

*М. А. Зерцалова, В. В. Бржеский, О. В. Дискаленко, М. В. Гайдар*  
Характерные особенности развития и клинического течения  
первичной врожденной глаукомы у детей раннего возраста ..... 18

*И. А. Кешишев, О. В. Орел, В. И. Смирнова*  
Окружающая среда и здоровье детского населения ..... 24

*А. Ф. Арутюнян, С. Н. Гайдуков, Е. В. Костюшов*  
Состояние органного кровотока у пациенток при аденомиозе ..... 28

*Т. Н. Воронцова, М. В. Михайлова, Т. В. Смольянинова,  
В. В. Бржеский*  
Сравнительная эффективность и переносимость некоторых современных  
фторхинолонов в детской офтальмологической практике ..... 32

*Ю. И. Стернин, И. Б. Михайлов*  
Системная энзимотерапия у детей и подростков ..... 37

*О. А. Воронцова, В. В. Бржеский*  
Особенности синдрома «сухого глаза» у детей  
с врожденной глаукомой ..... 45

*А. С. Федоренко, А. Т. Бурбелло, Л. Б. Гайковая*  
Особенности диагностики и лечения хронических инфекционно-  
воспалительных заболеваний различной локализации ..... 52

*В. С. Василенко, Ю. Б. Семенова*  
Патогенетические механизмы развития стрессорной кардиомиопатии  
у высококвалифицированных спортсменов ..... 57

*Р. А. Закирходжаев*  
Тактика ведения больных с ямкой диска зрительного нерва ..... 62

*К. А. Шемеровский, В. И. Овсянников, Х. Ч. Нгуен, О. И. Сенев,  
Ю. К. Успенская, В. Ф. Митрейкин*  
Уровни качества жизни студентов-медиков с регулярным  
и нерегулярным ректальным ритмом ..... 65

*М. И. Соколова, А. А. Акимов, Ю. А. Шишкина, М. В. Новожилова,  
Г. Г. Алехина*  
Клинические особенности и реабилитация детей с белково-энергетической  
недостаточностью из социально неблагополучных семей ..... 70

*И. В. Волчек, А. С. Петров, Е. А. Осмаловская*  
Возможности персонализированной терапии с использованием  
скрининга лекарственных препаратов в педиатрии ..... 75

## ◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*В. И. Гузева, Л. Б. Бессонова, К. А. Сеель*  
Клинические трудности диагностики синдрома Прадера–Вилли ..... 81

## ◆ ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

*И. Б. Михайлов*  
К 30-летию кафедры клинической фармакологии Санкт-Петербургского  
государственного педиатрического медицинского университета ..... 85

## ◆ ОБЗОРЫ

*О. П. Григорьева, Н. Д. Савенкова, М. Э. Лозовская*  
Особенности течения заболеваний почек у детей, инфицированных  
микобактериями туберкулеза ..... 89

## ◆ ЛЕКЦИЯ

*Е. Г. Храпцова, Н. Н. Муравьева, Т. А. Кшиорина, А. А. Акимов*  
Длительный субфебрилитет в детском возрасте: современные  
аспекты диагностического поиска ..... 97

## ◆ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

*Е. В. Сулика, И. И. Акиншин, Т. О. Горбунова, Е. В. Синельникова,  
В. Г. Часнык*  
Некоторые проблемы ультразвуковой визуализации суставов при  
ранней диагностике ювенильного ревматоидного артрита ..... 106

## ◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов ..... 110

### Редакционная коллегия:

**Главный редактор** —  
д. м. н., профессор **В. В. Леванович**  
**Зам гл. редактора** —  
д. м. н., профессор **Р. А. Насыров**  
**Зам гл. редактора** —  
д. м. н., профессор **Ю. С. Александрович**  
**Ведущий редактор** —  
д. м. н., профессор **А. Г. Васильев**  
**Технический редактор** —  
**М. А. Пахомова**  
  
Академик РАН и РАМН  
д. м. н., профессор **А. А. Баранов**  
чл.-корр. РАМН,  
д. м. н., профессор **Л. С. Намазова-Баранова**  
д. м. н., профессор **Л. В. Эрман**  
д. м. н., профессор **В. Г. Часнык**  
д. м. н., профессор **Г. А. Новик**  
д. м. н., профессор **Е. М. Булатова**  
д. м. н., профессор **А. В. Губин** (г. Курган)  
д. м. н., профессор **Л. А. Желенина**  
д. м. н., профессор **Н. Д. Савенкова**  
д. м. н., профессор **Д. С. Коростовцев**  
д. м. н., профессор **Е. А. Корниенко**  
д. м. н., профессор **Е. Н. Имянитов**  
д. м. н., профессор **В. Н. Тимченко**  
д. м. н., профессор **В. И. Орел**  
д. м. н., профессор **И. Б. Осипов**  
д. м. н., профессор **И. А. Комиссаров**  
д. м. н., профессор **В. Г. Баиров**

### Редакционный совет:

к. м. н., доцент **Н. С. Абдукаева**  
д. п. н., профессор **В. А. Аверин**  
д. м. н., профессор **В. В. Бржеский**  
д. м. н., профессор **Э. И. Валькович**  
д. м. н., профессор **С. Н. Гайдуков**  
д. м. н., профессор **В. И. Гордеев**  
д. м. н., профессор **И. А. Горланов**  
к. м. н., доцент **С. В. Гречаный**  
профессор **Алексей Гром** (A. Grom), США  
д. м. н., профессор **В. И. Гузева**  
д. м. н., профессор **Ю. А. Гуркин**  
д. м. н., профессор **Л. А. Данилова**  
профессор **Питер Зауер** (Piter J. J. Sauer),  
Нидерланды  
д. м. н., профессор **Н. Р. Карелина**  
к. м. н., доцент **А. Г. Климов**  
д. м. н., профессор **А. М. Королюк**  
д. м. н., профессор **Ю. В. Лобзин**  
д. м. н., профессор **М. Э. Лозовская**  
д. м. н., профессор **С. А. Лытаев**  
д. м. н., профессор **В. Г. Мазур**  
д. м. н., профессор **Г. Л. Микиртичан**  
д. м. н., профессор **И. Б. Михайлов**  
д. м. н., профессор **Ю. В. Наточин**  
профессор **Сергей Нехай** (S. Nekhai),  
США  
д. м. н., профессор **А. Б. Пальчик**  
д. м. н., профессор **Е. В. Синельникова**  
д. м. н., профессор **Г. А. Сулова**  
д. м. н., профессор **Л. В. Тыртова**  
д. м. н., профессор **Э. А. Цветков**  
д. м. н., профессор **В. К. Юрьев**  
профессор **Бистони Ф.**, (Италия)



© Л. В. Тыртова, Н. В. Паршина,  
К. В. Скобелева

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава России

**Резюме.** В обзорной статье проведен анализ роли наследственности в возникновении ожирения и метаболического синдрома. Дебют гиперфагии и тяжелого ожирения с раннего детского возраста характерен для моногенных и синдромальных форм ожирения. Многие неспецифические гены-кандидаты в сочетании образуют полигенную основу для накопления избытка жира, особенно под действием нерациональной диеты и низкой физической активности. Рассмотрена роль отдельных эпигенетических факторов в генетических модификациях плода, предрасполагающих к ожирению и метаболическому синдрому уже после рождения. Обсуждены возможности ранней профилактики ожирения и метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** ожирение; метаболический синдром; генетика; эпигенетика; профилактика.

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЖИРЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА, ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Ожирение и комплекс его осложнений стали в конце XX — начале XXI века глобальной проблемой, затрагивающей все континенты мира. С 1980 года ИМТ во всем мире возрос на 0,4–0,5 кг/м<sup>2</sup> у взрослых. Около 502 млн. человек имели ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> в 2008 г. Частота ожирения у детей увеличилась с 4,2% в 1990 г. до 6,7% в 2010 г. и, возможно, достигнет 9,1% в 2020 г. [14]. Международная ассоциация по изучению ожирения (IASO) считает, что лидерами по распространенности этого заболевания являются страны Западной Европы и США.

Многочисленные обменные и сосудистые нарушения, развивающиеся при ожирении у взрослых, в настоящее время называют метаболическим синдромом (МС). Известно, что заболевания — спутники ожирения сокращают продолжительность жизни. Сравнительный риск развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с МС равен 1,78 в целом и 2,25 у женщин в сравнении с 1,0 в общей популяции. Также на фоне МС у лиц обоих полов риск инфаркта миокарда и инсульта выше в 3 раза по сравнению с пациентами без метаболического синдрома [7]. Вышеуказанные данные представлены по отношению к контрольной группе с теми же нозологическими формами болезни, но не осложненными МС [7].

Практически повсеместно количество детей с избыточной массой тела растет и удваивается каждые три десятилетия. Интенсивное нарастание массы тела в детском возрасте обуславливает риск ожирения и его осложнений у взрослого. Отдельные метаболические осложнения ожирения часто определяют уже у подростков (жировая дистрофия печени, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа) [3]. В Северо-Западном регионе России и в СПб у детей с ожирением частота МС уже достигает 20,6% [8].

Причиной учащения частоты ожирения за последние 2–3 десятилетия специалисты считают, прежде всего, изменившиеся во многом социальные условия жизни. Факторами, способствующими ожирению, являются хронический перекарм и недостаточная двигательная активность. Однако наиболее чувствительны к такому воздействию лица, имеющие наследственную предрасположенность. Действительно, показатели массы человека лишь в несколько меньшей степени, чем рост, определяет наследственность.

Генетика имеет фундаментальную роль в развитии ожирения. 12-я версия генетической карты ожирения человека (Humn obesity Gene Map) включает более 600 генов, генетических маркеров и хромосомных регионов, непосредственно либо косвенно ассоциированных с фенотипом ожирения [12, 15]. По данным 2005 г. установлено 50 синдромальных и 8 моногенных форм ожирения.

УДК: 575+ 616-056.7/-056.52./-008

Таблица 1

Известные моногенные ассоциации с ожирением

Международное название гена, ассоциированного с ожирением	Расположение гена в хромосомах
Leptin (LEP)	7q31.3
Leptin receptor (LEPR)	1p31
Proopiomelanocortin (POMC)	2p23.3
Prohormone convertase 1 (PCSK1)	5q15-q21
Melanocortin 4 receptor (MC4R)	18q22
Single-minded homolog 1 (SIM1)	1p22.1 и 6q16.2
Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)	11p13
NTRK2 – neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2 = TrKb (Tropomyosin related Kinase B)	?

При моногенных вариантах гиперфагия и ожирение являются доминирующими признаками с раннего возраста (табл. 1). При синдромальных формах ожирение «растворяется» среди других проявлений заболевания. В обоих случаях выраженное, как правило, морбидное ожирение дебютирует в раннем детском возрасте.

Однако в подавляющем большинстве случаев первичное ожирение (ПО) развивается в связи с сочетанным действием факторов (эндогенных и экзогенных), обуславливающих избыток массы тела.

Моногенные формы обусловлены изолированным генным дефектом, ведущим к высокой пенетрантности ожирения. Эти гены контролируют аппетит на уровне лептин-меланокортиновой системы, поэтому при их повреждении происходит ранняя манифестация тяжелого ожирения. Полная инактивация 5 генов — LEP, LEPR, POMC, PCSK1 и MC4R сопровождается выраженной гиперфагией и ранним началом выраженного ожирения у людей. На долю таких наследственных вариантов приходится не более 5% всех случаев ожирения. В мировой литературе описано 14 случаев полного дефицита LEP, LEPR-13, POMC-7, PCSK1-3 и MC4R-20 человек [15].

Недостаточность BDNF и его высокоаффинного рецептора NTRK2 (TrKb), а также SIM1 ассоциированы с тяжелым гиперфагическим ожирением у мышей, а парциальный дефект также вызывает у них гиперфагию и ожирение.

*Недостаток лептина (LEP)* — имеет аутосомно-рецессивное наследование. При рождении у детей обычно нормальные массо-ростовые показатели. Характерна гиперфагия с первых дней жизни, в дальнейшем возможно развитие агрессивности при ограничениях в поступлении пищи. Ожирение развивается с первого полугодия жизни. При осмотре обращает на себя внимание большое количество жира, как на туловище, так и на конечностях. Типично отсутствие полового развития (гипогонадотропный гипогонадизм). Часто выявляют гипоталамический ги-

потиреоз с высоким ТТГ (бионеактивным). Уровень свободного Т4 обычно в пределах нормы. Наблюдается высокая детская смертность на фоне инфекционных заболеваний по причине иммунодефицита (дефект количества и функции Т-клеток). Характерна также гиперинсулинемия, низкий уровень лептина. Введение рекомбинантного лептина компенсирует его отсутствие — снижается гиперфагия, уменьшается ожирение, улучшается иммунная регуляция.

*Дефицит рецептора лептина (LEPR)* — также имеет аутосомно-рецессивное наследование, имеет схожесть с клиникой дефицита лептина. Однако при дефекте LEPR признаки менее выражены, чем при LEP, и гипотиреоз редок. Диагноз подтверждают высокий уровень лептина и умеренная гиперинсулинемия. Лечение отсутствует.

*Мутация гена проопиомеланокортина (POMC)* — аутосомно-рецессивное заболевание, сопровождающееся дефектом анорексигенного действия меланокортина (меланоцитостимулирующего гормона = МСГ). Лептин, проникая в вентромедиальные ядра гипоталамуса, стимулирует продукцию ПОМК (проопиомеланокортина). Из ПОМК после протеолитического расщепления освобождаются  $\alpha$ ,  $\beta$ , и  $\gamma$ -меланокортины, проводники гормонального сигнала лептина. МСГ взаимодействует на постсинаптической мембране нейронов с рецепторами MC3 R и MC4 R и вызывает у животных и человека снижение чувства голода, активирует использование жиров в энергетическом обмене и тормозит избыточное накопление жировых запасов (Панков Ю. А. 2010). ПОМК является также предшественником АКТГ, поэтому при дефиците ПОМК развивается вторичная надпочечниковая недостаточность и, как следствие, возможны гипогликемии. Из-за отсутствия действия меланокортина на его рецепторы в коже, возможны ее бледность и рыжий цвет волос (у европейцев). Может сопутствовать гипогонадотропный гипогонадизм. Подтверждает диагноз низкое содержание АКТГ и кортизола с ран-

него возраста. Несмотря на дефицит кортизола, еще до начала заместительной терапии присутствуют гиперфагия и прогрессирующее с первых лет жизни ожирение. Возможны частые инфекционные заболевания и ранний летальный исход.

*Мутация прогормона конвертазы 1 (PCSK1)* — наследуется аутосомно-рецессивно. Фермент конвертаза прогормона 1 (КП 1) расщепляет прогормоны. Мутации в этом ферменте приводят к нарушению синтеза многих прогормонов, например проинсулина, прегонадотропин-релизинг-гормона, проглюкагона и ПОМК. Неспособность расщеплять ПОМК является наиболее вероятным механизмом развития ожирения у таких пациентов. КП 1 расщепляет множество других нейропептидов в гипоталамусе, включая глюкогоноподобный пептид, который влияет на пищевое поведение. Характерны выраженная гипопроинсулинемия, гипоинсулинемия, гипокортизолемиа. Типичны рано возникающее ожирение, гиперфагия, гипогонадотропный гипогонадизм, нарушение толерантности к глюкозе с эпизодами постпрандиальной гипогликемии, гипокортизолемиа. Часто сопутствует диарея, что указывает на возможную роль данного гормона в энтероэндокринной системе клеток. Повышен уровень прогастрина и проглюкагона.

*Мутация гена рецептора 4 R-меланокортина (MC4R)* — передается аутосомно-доминантно. Меланокортины, как проводники сигналов лептина, осуществляют действие через связывание с рецепторами MC4 R. Мутации в гене MC4 R также вызывают ожирение, хотя степень его выраженности несколько ниже, чем при лептиновой недостаточности. Характерны полифагия, равномерное быстрое увеличение массы как жировой, так и мышечной и костной ткани, что в сочетании с высоким линейным ростом приводит к формированию фенотипа «человек-гора». Уровень лептина коррелирует с ИМТ. Типична гиперинсулинемия. С возрастом симптоматика смягчается. Взрослые носители мутации, страдающие ожирением, говорят о менее выраженном чувстве голода, у них менее выражена гиперинсулинемия, чем у детей с такой мутацией. Специфическая терапия на сегодняшний день отсутствует. Предполагают, что MC4R — наиболее частый генный дефект (0,07% в популяции).

Идентифицировано >3 мутаций в гене LEP и серия мутаций в гене LEP, которые вызывают тяжелое ожирение у гомозигот. При парциальном дефиците LEP, LEPR также может развиваться тяжелое ожирение, хотя физиологические функции у гетерозигот не нарушены. Более 20 мутаций выявлено в гене ПОМК и больше всего (свыше 60 мутаций) — в гене MC4 R. Они вызывают тяжелое ожирение у гомози-

гот, а также часто ассоциируются с повышенным накоплением жировых запасов и ожирением у гетерозигот [11]. Гетерозиготная потеря PCSK1 клинически себя не проявляет.

Частичная недостаточность *BDNF*, *NTRK2*, *SIM1* сопровождается тяжелым ожирением с гиперфагией. Не описано полного дефицита у людей. Полный дефицит *BDNF* и *SIM1* летален у мышей, а дефицит *NTRK2* резко сокращает продолжительность жизни. Вероятно, полный дефицит этих генов у людей летален.

Для синдромов, включающих развитие ожирения, обычно характерна задержка умственного развития, признаки дисморфии [6]. Наиболее распространенными являются синдром Прадера–Вилли (1:25000) и синдром Барде–Бидля (1:60000).

*Синдром Прадера–Вилли = НННО синдром (hypotonia, hypomentia, hypogonadismus, obesity)*. Описан швейцарскими педиатрами А. Прадер, Ш. Вилли в 1959 г. В настоящее время стала возможной молекулярная диагностика дефекта 15q11-q13 хромосомы (делеция, мутация, импринтинг, внутриутробная дисомия 15 хр.). Типичны слабые шевеления плода, гипотония и отставание в развитии в неонатальном периоде, слабость сосательного рефлекса после рождения (обычно зондовое вскармливание, при его отсутствии — развитие дистрофии). Спонтанное исчезновение гипотонии уже в первом полугодии жизни, восстановление сосательного рефлекса, а далее — гиперфагия. Таких детей можно отвлечь от еды, что предотвращает перекорм. Типичны ожирение с первых лет жизни, низкий рост, маленькие стопы и кисти, густая вязкая слюна, умственная отсталость, прожорливость. У мальчиков — гипоплазия полового члена, у девочек — гипоплазия больших и малых половых губ. Недавно выяснено, что наблюдаемые при данном синдроме дефицит СТГ, ГТГ обусловлены дефектами паравентрикулярного ядра гипоталамуса.

*Синдром Барде–Бидля* — ожирение, легкая умственная отсталость, дистрофия сетчатки, умственная неполноценность, дисморфия (полидактилия), может быть выявлен поликистоз почек (почечная недостаточность). Сопутствует гипогонадизм, возможны атрезия влагалища и другие пороки внутренних гениталий. В литературе описано 8 различных генетических дефектов.

*Синдром Rohhadnet (Rapid onset Obesity Hypoventilation Hypothalamic Automatic Disregulation Neural Endocrinological Tumor)*. До двухлетнего возраста обычное развитие, далее снижение скорости роста и быстро прогрессирующее ожирение, респираторные нарушения (гиповентиляция, кардиореспираторные кризы, апноэ), круглое лицо.

Может сопровождаться умственным недоразвитием (аутизм), электролитными нарушениями (гипернатриемия в связи с гипоталамическими нарушениями электролитного обмена). После 7–8 лет характерны ганглионевромы (надпочечники, кишечник) [5].

*Карпенгер-синдром* — краниосиностозы, возможны брахидактилия или полидактилия, синдактилия, врожденный порок сердца, гипогонадизм.

*Кохена-синдром* (8q22-q23) — персистирующая гипотония, микроцефалия, недоразвитие верхней челюсти с выступающими передними зубами. Ожирение с 8–10 лет умеренное; ретиальная дистрофия.

*Синдром Альстрема* — характеризуется пигментной дегенерацией сетчатки, ожирением, прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью, дилатационной кардиомиопатией, нефропатией, ранним началом диабета 2 типа. Дети при рождении имеют нормальную массу тела, но на протяжении 1-го года жизни появляется ожирение. Практически с первых месяцев жизни наблюдаются нистагм, фотодисфория, ретинит, снижение центрального и периферического зрения. Задержка умственного развития описана у некоторых пациентов. Эти дети имеют трудности в обучении, восприятии и речевом развитии, задержку формирования моторных навыков. Возможны гипогонадотропный гипогонадизм, у девочек гирсутизм и поликистоз яичников, а в более позднем возрасте эндометриоз. Наружные половые органы сформированы правильно. Все пациенты с синдромом Альстрема не фертильны. Подтверждается мутация молекулярным методом у 20–45% пациентов. Ген картирован на 2 p.13.

*Борсона-Форсмана-Лехмана* (Xq26–27). С 6–7 лет умеренное ожирение, микроцефалия, большие уши, гипогонадизм, гинекомастия, сниженный интеллект.

Генетические исследования стремительно внедряются в медицинскую науку. GWAS (Genome-Wide Association Studies) — это путь идентификации болезней человека, новый путь изучения генетических расстройств, основанный на разделении генома на сотни, тысячи нуклеотидов, что помогает найти их определенную последовательность, характерную для конкретных наследственных заболеваний. Существует много неспецифических генов-пособников, которые могут быть включены в развитие ожирения и его осложнений. Недавние технологические возможности позволили идентифицировать различные генетические варианты, способствующие ожирению у взрослых и детей. Согласно данным последнего обновления в 2010 г. имеется уже 996 генов, ассоциированных с ожирением. Некоторые генетические особенности начинают проявляться при воздействии нерациональной диеты, низкой физической активности.

Для полигенных вариантов ожирения характерно: гены-кандидаты, генные соединения и генные ассоциации. Гены, образующие полигенную систему, в отдельности дают слабый эффект, лишь предопределяют тенденцию к избыточному накоплению жировой ткани, а степень проявления зависит от факторов внешней среды (Романцева Т. И., 2011). В литературе упоминают уже более чем о 20 генах-кандидатах (ACE, ADIPOQ, ADRB2, ADRB3, DRD2, FTO, GNB3, HTR2C, IL6, INS, LDLR, LEP, LEPR, LIPE, MC4R, NR3C1, PPARG, RETN, TNFA, UCP1, UCP2, UCP3, and VDR). Первая такая ассоциация у взрослых уточнена в 2007 г. Frayling et al. — это FTO (Fatmas and obesity associated) — фактор полигенного ожирения в Европейской популяции. Найдена высокая ассоциация FTO и ожирения, СД 2 типа в Великобритании. Взрослые, гомозиготные по FTO-гену (16q12.2), часто имеют ожирение. Такая ассоциация исчезает, если присутствует регулярная физическая нагрузка, эквивалентная 3–4 часам оживленной прогулки.

Описаны и другие локусы — TMEM18, GNPDA2, KCTD15, NEGR1, BDNF, ETV5, MTCH2, and SH2B1. Считают, что для детского ожирения имеют значение FTO, MC4R, TMEM18, GNPDA2, NEGR1, KCTD15, ETV5. Находки подтвердили давно известное наблюдение: риск ожирения в 2,5 раза выше, если один из родителей с ожирением, в 10 раз, если оба родителя, по сравнению с тем, если бы родители не имели ожирения.

В последние годы было показано, что генетические различия могут быть обусловлены потерей дубликатурных сегментов хромосом, называемых сору number variants (CNVs) или структурными вариантами. CNVs способствует генетической предрасположенности к ожирению человека. Выпадения в регионе p11.2 на 16 хромосоме описывают у 0,5–0,7% индивидов с тяжелым ожирением. Здесь расположено около 30 генов. CNVs находят у полных, но не у худых людей. Аналогичная утрата ENPP1 гена ингибирует сигнал инсулинового рецептора, что ассоциируется с умеренным и тяжелым ожирением, СД 2 типа. Ген TBC1D1 (4p15-p14) отвечает за синтез протеина, который влияет на процессы адипогенеза, сигналы инсулина и использование липидов в скелетной мускулатуре, его потеря сопровождается тяжелыми семейными формами ожирения у женщин.

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Действительно, ранее данный синдром рассматривался в контексте приобретенных нарушений обмена веществ и неправильного образа жизни.

Пристальное внимание исследователи уделяют изучению молекулярно-генетических факторов метаболического синдрома, поиску генов предрасположенности и анализу ассоциации их полиморфизмов с различными компонентами синдрома. Выявлены этнические особенности предрасположенности к развитию метаболического синдрома, что подтверждает роль генетических факторов. Имеются сообщения об ассоциации метаболического синдрома с полиморфизмом некоторых генов, продукты которых контролируют адипогенез, воспалительный процесс, углеводный и липидный обмен [2, 15]. В основе генетической составляющей МС лежит сочетанный характер полиморфизма целого ряда генов (табл. 2).

Мутации генов в сочетании с резистентностью к инсулину неодинаково проявляют себя в различных популяциях в зависимости от пола, возраста, этнической принадлежности их носителей. Гены PPAR G2, KCJ11, TCF7L2 и продукты их экспрессии играют важную роль в углеводном гомеостазе. Генетические различия в любом из этих генов могут

изменять черты метаболического синдрома. В настоящий момент установлено, что риск развития метаболического синдрома в русской популяции связан с носительством аллеля Pro полиморфного маркера Pro12A1a гена PPARG2 и аллеля G полиморфного маркера G/T гена TCF7L2. Аллель A1a полиморфного маркера Pro12A1a гена PPARG2 и аллель T, напротив, ассоциированы с пониженным риском развития синдрома. В русской популяции отсутствует ассоциация полиморфного маркера GlyIOLys гена KCNJ11 с метаболическим синдромом. Полиморфные маркеры Pro12A1a гена PPARG2 и G/T гена TCF7L2 имеют определяющее значение в формировании кластера составляющих метаболического синдрома, носительство генотипа Pro/Pro полиморфного маркера Pro12A1a гена PPARG2 взаимосвязано с основным компонентом синдрома — абдоминальным ожирением; носительство генотипа G/G полиморфного маркера G/T гена TCF7L2 — со снижением чувствительности тканей к инсулину [8]. Атерогенные изменения липидного спектра крови у больных метаболическим синдромом ассоцииру-

Таблица 2

Гены, ассоциированные с развитием МС

Признаки МС	Гены
Абдоминальное ожирение	NPY, AgRP, $\alpha$ MSH и CART, MC4R, лептина, рецептора лептина, POMC, PC1, рецепторов меланокортина, адипонектина, PPAR $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , фратаксина, глюкагона, грелина
Генетически обусловленная ИР	Ген субстрата инсулинового рецептора (СИР-1) в 19 хромосоме Ген пострецепторной полигормональной резистентности в хромосоме 15q Ген гликогенсинтетазы (19q13) Ген гормончувствительной липазы Ген $\beta$ 3-адренорецепторов Об-ген (лептина) Ген TNF- $\alpha$ (tumor necrosis factor $\alpha$ ) Ген адипонектина в хромосоме 3q и др.
Гипертриглицеридемия	UCP1, LPL, $\beta$ 2- и $\beta$ 3-адренорецепторов, FATP1, apo CIII, apo AV, CETP
Повышение уровня ЛПНП	LPL, apo AV, SR-BI, ABCA1, CETP
Артериальная гипертензия	AGT, ACE, UCP2, $\alpha$ -аддуцина, альдостеронсинтетазы, рецепторов ATII, трансформирующего фактора роста 1, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, липопротеидной липазы, эндотелиальной NO-синтетазы, простаглицлиновой синтетазы, соматотропного гормона, панкреатической фосфолипазы, SA-ген, рецепторов глюкокортикоидов, инсулина, $\alpha$ 2- и $\beta$ 2-адренергических рецепторов, рецепторов дофамина 1 $\alpha$
Свертывающая система крови	Ген тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa A вариант G-455A полиморфизма гена фибриноген 4G аллель 4G/5G полиморфизма гена ИАП

Примечания: ЛПНП — липопротеины низкой плотности; NPY — нейропептид Y; AgRP — гомолог агуты-связанного белка;  $\alpha$ MSH ( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone) —  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон; CART — кокаин- и амфетаминрегулируемые транскрипты; MC4R — рецептор MSH; POMC — проопиомеланокортин; PC1 — прогормон конвертазы 1; PPAR $\gamma$  — пероксисомальный пролифератор активированных рецепторов  $\gamma$  типа; TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) — фактор некроза опухолей  $\alpha$ ; UCP (uncoupling protein) — белок, разобщающий окислительное фосфорилирование; LPL (lipoprotein lipase) — липопротеинлипаза; apo — аполипопротеин; CETP (cholesteryl-ester transfer protein) — белок-переносчик эфиров холестерина; SR-BI — сквенджер рецептор класса B тип 1; ABCA1 (ATP binding cassette A1 transporter) — АТФ-связывающий кассетный A1 транспортер; AGT (angiotensinogen) — ангиотензиноген; ACE (angiotensin converting enzyme) — ангиотензинпревращающий фермент; ATII — ангиотензин II

ются с носительством генотипа G/G полиморфного маркера G/T гена TCF7L2, а также генотипа Pro/Pro полиморфного маркера Pro12A1a гена PPARG2.

Изучение генетических факторов, обуславливающих развитие ИР, также показало ее полигенный характер. В развитии нарушений чувствительности к инсулину могут иметь значение мутации генов, указанные в таблице 2, а также ген гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (увеличение экспрессии Rad-белка и UCP-1 ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора в мышечной ткани, снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани и др.).

Миняйлова Н.Н. (2012) среди возможных факторов риска развития ожирения в Кузбасском регионе указывает на 4 антигена гистосовместимости HLA A3, A11, A28, B5. Возможными антигенами резистентности к ожирению предполагают HLA A24 и B 15.

#### **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ МС**

В 40–50% генетическая предрасположенность реализуется проявлением МС в результате хронического переедания, «быстрого питания» (fast food) и гиподинамического образа жизни. Причем гиподинамия является более существенным фактором риска, чем переедание.

Накапливаются наблюдения и экспериментальные модели на животных о том, что немаловажное значение в развитии ожирения имеют инфекционные заболевания, в частности, аденовирусная инфекция (Ad-36), перенесенная в период детского возраста. Предполагают, что этот или другие гипотетические вирусы или микроорганизмы могут быть инструментом в построении жировой ткани, а также инициировать ее воспаление. Пока нельзя утверждать, что ожирение является результатом инфекции, но возможно кумулятивное действие пищевых излишеств и некоторых видов микроорганизмов. Действие вируса, по-видимому, реализуется в жировой ткани, где он ускоряет образование зрелых адипоцитов и нарушает их чувствительность к инсулину. Этот механизм, а также активация ферментов синтеза липидов могут лежать в основе стимуляции ожирения [13]. Возможно, имеется сходство действия микроорганизмов и избытка пищи: оба фактора активируют врожденную иммунную систему, повышают выделение энергетических субстратов и вызывают воспалительный процесс.

Все больше становится известно о влиянии факторов окружающей среды на гены. Еще в 1942 г. С. Waddington был предложен термин *эпигенетика* для обозначения взаимодействия генов с окружающей средой. Возможные механизмы влияния — это изменение ДНК-метилирования, ковалентной модификации состояния белков и укладки хроматина. Влияя через указанные процессы на гены, окружающие факторы меняют истинный генотип, подстраивая под необходимый уровень экспрессии генов в разные периоды жизни плода и человека [12]. Эпигенетические особенности ДНК, сформировавшиеся под влиянием внешних факторов, и ассоциированный фенотип, могут передаваться по наследству с полной (100%) пенетрантностью. В отличие от генетической информации, эпигенетические изменения могут воспроизводиться в течение не более 3–4 поколений, затем при отсутствии индуцировавшего их стимула, исчезают. К числу важнейших внешних факторов, влияющих на эпигеном, относятся особенности питания, токсины, стресс, гипоксия, ионизирующее излучение, уровень физической активности и др. Наиболее чувствителен к подобным воздействиям внутриутробный период (особенно периконцептуальный, охватывающий 2 месяца после зачатия) и первые 3 месяца жизни. Во время раннего эмбриогенеза геном удаляет большую (но не полную) версию генетических модификаций, полученных от предыдущих поколений, в дальнейшем происходит репрограммирование.

Именно таким образом питание матери может привести к эпигенетическим изменениям в метаболическом контроле генов у плода, изменяя метилирование ДНК, повреждая центральные регулирующие механизмы энергообмена, а также влиять на экспрессию генов плода. Нарушение питания матери или плацентарные проблемы программируют «экономный фенотип» с целью максимальной адаптации потомства в условиях дефицита энергоснабжения. В неонатальном периоде у обычных мышей, подвергшихся внутриутробному дефициту питания, наблюдается преждевременный подъем уровня лептина. Материнское ожирение приводит к повышению уровня лептина и нейропептида-У, уменьшению концентрации ПОМК у потомства в неонатальном периоде. Эти воздействия уже в период внутриутробной жизни плода и имеют важную роль в развитии ожирения, СД 2 типа и МС у потомства. Как внутриутробное ожирение, так и внутриутробное голодание приводят к ожирению вследствие схожих механизмов на уровне ЦНС. Таким образом, особенности питания бабушек через эпигенетические механизмы могут оказать действие на здоровье будущих поколений (что показано на мышах).

В последнее время начали обсуждать вопрос, что одной из важнейших причин эпидемии ожирения может быть воздействие эндокринных разрушителей (ЭР). ЭР — это экзогенные субстанции, которые вмешиваются в процессы синтеза, секреции, транспорта, метаболизма, связывания либо элиминации гормонов. Они могут воздействовать на ядерные рецепторы PPAR- $\gamma$ , могут взаимодействовать с неядерными рецепторами, рецепторами нейротрансмиттеров, ферментами, вовлеченными в метаболизм и биосинтез стероидов. Группа молекул, идентифицированных как ЭР, чрезвычайно гетерогенна, включает химические вещества, используемые в промышленности, и их побочные продукты (диоксины, полихлорированные бисфениды и др., фунгициды, фармацевтические препараты). ЭР входят в состав многих бытовых предметов, в первую очередь пластиковых упаковок (в том числе пищевых), присутствуют в строительных и отделочных материалах, выбросах промышленных предприятий и автотранспорта, моющих средствах, косметике, водопроводной воде и др. Многие ЭР могут воздействовать на эпигеном. Бисфенол также является слабым эндокринным разрушителем, имитируя как эстроген, и может приводить к дефектам при пренатальном воздействии, нарушая функцию допаминергических рецепторов. Особенно чувствительны к нему плоды и маленькие дети, получая риск нарушения развития мозга, поведенческие и иммунные расстройства, ожирение (Bisphenol A, Wikipedia). Возможно, бисфенол А подавляет ДНК-метиляцию, что связывают с эпигенетическими изменениями генома. Высокое содержание полихлорированных бисфенолов в пренатальном периоде было ассоциировано с повышением ИМТ у подростков, контакт с гексахлорбензолом в период беременности — с избыточной массой тела у детей в возрасте 6 лет. Бисфенол А входит в состав пластиковых бутылок (в том числе для новорожденных), пластиковых пищевых контейнеров, консервных банок, упаковок для молока и соков, в медицинское и стоматологическое оборудование, зубные пломбы, контактные линзы. Ряд концернов уже отказались от использования пластиковых бутылок в связи с возможным вредным влиянием их на здоровье.

Чем более выражено ожирение, тем сложнее борьба с лишним весом и его осложнениями. Когда же надо действовать? Несомненно, появление избыточной массы тела у ребенка требует анализа его причин педиатром и эндокринологом, составления программы реабилитации такого пациента. Первостепенное значение должно быть уделено особенностям питания и двигательной активности. Однако,

большое внимание данной проблеме должно быть уделено уже в перинатальном периоде. Неблагоприятные факторы, способствующие ожирению, могут начинать свое действие еще внутриутробно [1]. Считается, что материнские нарушения метаболизма (при диабете, в том числе гестационном, при ожирении) могут оказывать влияние на внутриутробное развитие плода. Доказано также, что как низкий, так и избыточный, по отношению к гестационному сроку, вес тела при рождении может служить фактором риска развития МС, СД 2 и АГ во взрослой жизни. Важнейшими факторами, определяющими вероятность развития ожирения и МС, являются качество внутриутробного питания и характер вскармливания на первом году жизни. Еще в 1990–1991 годах D. J. Barker, C. N. Hales сделали предположение, что низкая масса тела при рождении является фактором высокого риска развития МС, предложив переименовать МС в синдром маленького ребенка. Нарушение внутриутробного питания у плода приводит к резкому снижению  $\delta$ -6-десатураз в печени, необходимых для формирования полиненасыщенных жирных кислот, дефицит которых сопровождается усилением продукции фактора некроза опухолей  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$  = TNF- $\alpha$ ) и обуславливает снижение продукции лептина и анандамидов. Низкий уровень анандамидов предeterminирует дефицит экспрессии канабионидных рецепторов, индукция которых подавляет аппетит. На фоне прогрессирующего ожирения. Высокая концентрация TNF- $\alpha$  способствует развитию ожирения и инсулинорезистентности (ИР).

Показано, что дефицит питательных веществ во внутриутробном периоде жизни или раннем детстве сопровождается снижением активности фактора транскрипции mtTFA и, как следствие, уменьшением концентрации митохондриальной ДНК (mtДНК). Недостаточный синтез mtДНК сохраняется в постнатальном периоде жизни достаточно продолжительное время. Дефицит содержания mtДНК приводит к ограничению синтеза полипептида митохондриального комплекса, 22 rРНК, 2 рРНК, дисфункции инсулиновой секреции  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, ИР, усиливает экспрессию лептина в ядрах гипоталамуса и в дальнейшем приводит к ожирению.

Внутриутробная гипотрофия или увеличенная масса тела при рождении, искусственное вскармливание на первом году жизни, избыточное грудное вскармливание, быстрый набор массы тела, а далее повышенный показатель индекса массы тела (ИМТ) в детском возрасте предрасполагают к развитию ИР и являются факторами риска развития МС и диабета 2 типа в зрелом возрасте [4].

Быстрый набор массы тела в постнатальном периоде (обусловленный зачастую нерациональным вскармливанием и избытком белка в рационе) ассоциирован с риском развития метаболических нарушений [10]. Неутилизированные аминокислоты обладают инсулиностимулирующим эффектом, происходит ускорение роста и более интенсивные прибавки в массе. В случае голода в неонатальном периоде экспрессия лептина (адипокиновый фактор насыщения) и лептиновых рецепторов в гипоталамусе более высокая, что также может заявить о себе ожирением в более поздние сроки. Гиперлептинемия в сочетании с ИР относится к факторам риска развития МС.

При формировании группы высокого риска развития первичного метаболического синдрома в детском/подростковом возрасте следует оценивать наличие следующих факторов: висцеро-абдоминальное ожирение (согласно показателю окружности талии) у детей до 10-летнего возраста; дебют ожирения в раннем возрасте (до 3 лет); отягощенную наследственность по ожирению и ассоциированным с ИР и ГУ заболеваниям; массу тела при рождении  $\leq 2500$  г.; макросомию при рождении; носительство HLA-антигенов гистосовместимости A3 и A11 [9].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, развитие метаболического синдрома у детей с ожирением является фактором ранней инвалидизации и неблагоприятного прогноза для дальнейшей жизни. Для предотвращения развития МС требуется формирование групп риска среди детей и проведение обязательных профилактических мероприятий в данных группах.

Вмешательство в детское ожирение должно производиться как можно раньше, а в случае отягощенной наследственности или большого веса при рождении должны проводиться профилактические мероприятия.

В качестве профилактики ожирения и МС рекомендуется грудное вскармливание на первом году жизни, рациональный выбор продуктов питания, соответствующий возрасту ребенка, и обязательную физическую нагрузку. Диета должна предупреждать развитие избыточной массы тела, что предотвратит развитие ИР и МС.

Для более четкого формирования групп высокого риска в будущем рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования с прицельным контролем наиболее часто встречающихся в популяции аллелей генов, предрасполагающих к развитию метаболического синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балыкова Л.А., Солдатов О.М. и соавт. Метаболический синдром у детей и подростков. — СПб., 2010, № 3. — С. 127–134.
2. Бирюкова Е.В. Молекулярно-генетические, гормонально-метаболические и клинические аспекты метаболического синдрома. Авт. дис... докт. — М., 2009. — 40 с.
3. Бокова Т., Урсова Н. Состояние гепатобилиарной системы у детей с ожирением и метаболическим синдромом // Врач. — 2011. — № 1. — С. 59–61.
4. Витебская А.В. Влияние перинатальных факторов на развитие ожирения во взрослом возрасте // Ожирение и метаболизм. — 2010. — № 1. — С. 11–13.
5. Карева М.А., Журтова И.Б. Синдром Rohhadnet // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 3. — С. 61–66.
6. Козлова С.И., Демикова Н.С. и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Атлас-справочник. — М., Практика. — 1996.
7. Кузьмина-Крутицкая С.Р. Метаболический синдром у женщин: Авт. дис... канд. — СПб., 2011. — 17 с.
8. Махрова И.А. Наследственная предрасположенность к метаболическому синдрому: Автореферат дис... канд. — СПб., 2011. — 17 с.
9. Миняйлова Н.Н. Клинико-метаболические аспекты диагностики ожирения и его различных форм у детей и подростков: Автореферат дис... докт. — Томск, 2012. — 45 с.
10. Нетребенко О.К. Программирование питанием: рацион беременной женщины и здоровье потомства. — СПб., 2012, № 5. — С. 49–57.
11. Панков Ю.А. Лептин и его медиаторы в регуляции жирового обмена // Ожирение и метаболизм. — 2010. — № 2. — С. 3–9.
12. Романцева Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 1. — С. 5–19.
13. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 4). Ожирение — новое инфекционное заболевание? (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. — 2011. — № 5. — С. 63–69.
14. Choquet H., Meyre D. Molecular Basis of Obesity: Current Status and Future Prospects. — Curr. Genomics. — 2011. — 12(3). — P. 154–168.
15. Farooq S., O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. Endocrine. — Reviews. — 2006. — 27(7). — P. 710–718.

## GENETIC AND EPIGENETIC ASPECTS OF OBESITY AND METABOLIC SYNDROM IN CHILD

Tyrtova L. V., Parshina N. V., Skobeleva K. V.

◆ **Resume.** In a review article analyzes the role of heredity in the occurrence of obesity and metabolic syndrome. Debut of hyperphagia and severe obesity from early childhood are

typical for monogenic forms and syndromes. Many nonspecific candidate-genes in combination form a polygenic basis for the accumulation of excess body fat, especially under the influence of irrational diet and low physical activity. Examined the role of epigenetic factors in the individual genetic variants in fetus, predisposing to obesity and metabolic syndrome after birth. Discuss the possibilities of early prevention of obesity and metabolic syndrome.

◆ **Key words:** obesity; metabolic syndrome; genetics; epigenetics; prevention.

◆ Информация об авторах

*Тыртова Людмила Викторовна* – д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

*Tyrtova Ludmila Viktorovna* – MD, PhD, Dr.Med.Sci. Professor, Dept. of Polyclinical Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: dr-tyrtova@yandex.ru.

*Паршина Наталья Васильевна* – к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: duvip@yandex.ru.

*Parshina Natalja Vladimirovna* – MD, PhD, Associate Prof., Dept. of Polyclinical Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: duvip@yandex.ru.

*Скобелева Кристина Владимировна* – клинический ординатор кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: keleos\_solitary@mail.ru.

*Skobeleva Kristina Vladimirovna* – Department resident doctor, Dept. of Polyclinical Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: keleos\_solitary@mail.ru.



© Е. Б. Павлова, В. Н. Тимченко,  
Н. В. Павлова, И. Ю. Сорокина

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава России

**Резюме.** Представлены результаты клинического наблюдения за детьми, больными лакунарной ангиной, получавшими лечение в условиях инфекционного стационара. В качестве средств антибактериальной терапии назначали кларитромицин внутрь или цефазолин внутримышечно. Показана хорошая клиническая и микробиологическая эффективность обоих препаратов, в то же время кларитромицин имел ряд преимуществ.

**Ключевые слова:** ангина; дети; лечение; антибиотики.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ТОНЗИЛЛИТАМИ В ИНФЕКЦИОННОМ СТАЦИОНАРЕ

Рациональный выбор антибактериального препарата при острой инфекционной патологии является актуальной проблемой педиатрической практики. Подбор антибиотика как в амбулаторных условиях, так и в момент госпитализации проводится в большинстве случаев эмпирически и основывается на спектре действия, включающем предполагаемый (редко — выделенный) возбудитель; фармакокинетических свойствах антибиотика, обеспечивающих его проникновение в терапевтической концентрации в соответствующие ткани и жидкости организма; данных о возможных побочных эффектах, нежелательном взаимодействии с другими препаратами. Кроме того, при выборе антибиотика необходимо учитывать как региональные тенденции резистентности возбудителей, так и особенности конкретного инфекционного стационара [4, 5, 7].

Инфекционное отделение Клиники СПбГПМУ специализируется на лечении детей с патологией ротоглотки и верхних дыхательных путей, инфекционным мононуклеозом, скарлатиной, лакунарной ангиной. При наличии у ребенка острого бактериального тонзиллита в качестве стартовых антибиотиков используются цефалоспорины 1 и 2 поколения и макролиды, редко — пенициллины. Применение аминопенициллинов (в том числе «защищенных») ограничено, т. к. в большинстве случаев острый тонзиллит требует проведения дифференциального диагноза с инфекционным мононуклеозом, при котором данные препараты противопоказаны из-за высокого риска токсико-аллергических реакций [1, 4]. В такой ситуации частота назначения макролидов возрастает, несмотря на то что в настоящее время для лечения инфекций респираторного тракта они в основном рекомендованы в качестве альтернативных препаратов (при аллергии к бета-лактамам) [5, 7].

Современные антибиотики-макролиды характеризуются довольно широким спектром действия, хорошим проникновением в ткани (особенно лимфаденоидную), способностью проникать и накапливаться в клетках, хорошей клинической и биологической переносимостью. Механизм антимикробного действия большинства макролидов связан с ингибированием синтеза белка микробной клеткой, что вызывает подавление размножения, снижение вирулентности и, в конечном счете, гибель бактерий [2, 6, 8]. Кларитромицин, полусинтетический 14-членный макролид, проявляет активность в отношении как грамположительных (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*) и грамотрицательных микроорганизмов (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *N. gonorrhoeae*), так и атипичных возбудителей (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*). Для кларитромицина характерно усиление антибактериальной активности в результате синергидного действия антибиотика и его метаболита (кларитромицин+14-ОН кларитромицин), что особенно важно в отношении *H. influenzae*, а также низкий уровень

УДК: 616.322-002-036.11-  
082.4:615.33]-053.2

резистентности респираторных патогенов (резистентность *S. pneumoniae* в 2006–2009 гг. в России составила 5,7%) [3]. В то же время кларитромицин, как и другие макролиды, не способен оказывать влияния на микрофлору кишечника и вызывать дисбактериоз, т. к. антибактериальная активность в отношении грамотрицательных бактерий кишечной группы, энтерококков и ряда анаэробных бактерий отсутствует. Препарат способен быстро накапливаться в тканях очага воспаления, создавая в них концентрации, в десятки раз превышающие плазменные; проявлять секретолитический, противовоспалительный эффекты и даже противовирусную активность, ингибируя продукцию ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8. Согласно данным ряда исследований кларитромицин по эффективности не уступает препаратам первого ряда для лечения инфекций дыхательных путей у детей, при этом показывает лучшую переносимость [9, 10, 11, 12].

Проведено клиническое наблюдение за детьми, больными лакунарной ангиной, задачами которого явилось изучение клинической и микробиологической эффективности и безопасности кларитромицина и цефазолина (цефалоспорины I поколения для парентерального введения) в условиях детского инфекционного стационара.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 45 детей в возрасте от 3 мес. до 7 лет, госпитализированных в инфекционное отделение № 1 Клиники СПбГПМУ с диагнозами лакунарная ангина; лакунарная ангина, инфекционный мононуклеоз (?); лакунарная ангина+ОРВИ. Все дети с первых дней пребывания в стационаре получали антибактериальную терапию курсом 7–10 дней. 20 больным был назначен кларитромицин (суспензия) внутрь в суточной дозе 15 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема (1 группа), 25 больным — цефазолин внутримышечно в суточной дозе 50 мг на кг массы тела в 3 введения (2 группа). Следует отметить, что детям, имевшим аллергические реакции (пятнисто-папулезная сыпь) на антибиотики, которыми начали лечение в домашних условиях, назначали кларитро-

мицин. Таких было 6 чел.: 1 чел. получил супракс 1 день, 5 чел. — аугментин, амоксиклав в течение 1–3 дней.

Обследование всех детей включало сбор и анализ анамнеза болезни, эпидемиологического анамнеза, регистрацию всех клинических симптомов болезни при поступлении в клинику и ежедневный врачебный осмотр на протяжении всего периода стационарного лечения (от 6 до 14 суток) с оценкой выраженности клинической симптоматики.

Лабораторное обследование детей включало бактериологическое исследование материала из ротоглотки и носа при поступлении в стационар и после окончания антибиотикотерапии, серологическое обследование с целью выявления антител к Эпштейн-Барр вирусу, ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ, хламидиям и микоплазмам, клинический анализ крови, общий анализ мочи. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, билирубин, общий белок и фракции, креатинин, мочевины) назначали по показаниям.

Медикаментозное лечение больных наряду с антибактериальными препаратами включало жаропонижающие (парацетамол, ибупрофен), по показаниям антигистаминные (лоратадин, супрастин), противовирусные (гриппферон), противогрибковые (кандид) и симптоматические для лечения ОРВИ (местные сосудосуживающие) средства.

При статистическом анализе данных для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов, для непараметрических — доли пациентов, достигших определенного значения показателя.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных данных показал, что среди 45 больных примерно четверть (11 чел. — 24,4%) составили пациенты в возрасте от 3 мес. до 1 года, около половины (22 чел. — 48,8%) — от 1 года до 3 лет и 26,8% (12 чел.) — 3–7 лет (табл. 1).

Кларитромицин был назначен 12 девочкам (60%) и 8 мальчикам (40%), цефазолин — 14 девочкам (56%) и 11 мальчикам (44%). Большинство детей, находившихся под наблюдением, переносили лакунарную ангину (39 чел. — 86,8%), 6 больным (8,8%)

Таблица 1

Возраст больных, находившихся под наблюдением

Возраст	Количество детей					
	1 группа (кларитромицин)		2 группа (цефазолин)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
3 мес.–1 год	6	30	5	20	11	24,6
1–3 года	9	45	13	52	22	48,8
3–7 лет	5	25	7	28	12	26,8
Всего	20	100	25	100	45	100

Таблица 2

Максимальная температура тела у больных, находившихся под наблюдением

Температура тела (°C)	Количество детей					
	1 группа (кларитромицин)		2 группа (цефазолин)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
37,5–37,9	1	5	2	8	3	6,6
38,0–38,9	5	25	1	4	6	13,4
39,0 и выше	14	70	22	88	36	80,0
Всего	20	100	25	100	45	100

окончательно установлен диагноз лакунарная ангина + острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ, ринофарингит). В первой группе ОРВИ диагностирована у 2 чел. (10%), во второй — у 4 чел. (16%). В ранние сроки болезни (1–3 день) в стационар поступили 22 больных (48,9%), на 4–7 день — 23 чел. (51,1%). День болезни при поступлении в клинику у пациентов первой группы составил в среднем  $3,65 \pm 0,4$ , второй группы —  $4,38 \pm 0,35$ . Таким образом, две группы детей, находившихся под наблюдением, сопоставимы по диагнозам, возрасту, полу, срокам болезни при поступлении в стационар.

Заболевание у всех детей началось остро, пациенты предъявляли жалобы на боли в горле (88,8%), недомогание, слабость (45,6%), головную боль (38,8%), однократная рвота отмечена в 15,8% случаев. Основными проявлениями ангины были лихорадка, интоксикация, воспалительные изменения в ротоглотке и регионарный лимфаденит. У 6 детей с сопутствующей ОРВИ отмечались выделения из носа серозно-слизистого характера и покашливание.

Максимальная температура тела у 3 больных (1 чел. в первой группе, 2 чел. — во второй) не превысила  $37,9^\circ\text{C}$ , у 6 чел. (5 и 1 чел. соответственно) составила  $38,0\text{--}38,9^\circ\text{C}$ , у 36 больных (14 и 22 чел. соответственно) —  $39,0^\circ\text{C}$  и выше (табл. 2). Средние показатели максимальной температуры тела составили у детей в первой группе  $38,8 \pm 0,16^\circ\text{C}$ , во второй —  $39,1 \pm 0,22^\circ\text{C}$  и значимо не различались.

Максимальный уровень лихорадки регистрировали в большинстве случаев на 3–4 день заболевания:  $3,5 \pm 0,47$  в группе кларитромицина и  $4,1 \pm 0,40$  — цефазолина.

С целью оценки эффективности лечения антибиотиками проводился анализ динамики клинических симптомов: температуры тела, интоксикации (слабость, вялость, снижение аппетита), боли в горле, налетов на миндалинах, увеличения передне-верхнешейных лимфатических узлов.

Температура тела нормализовалась на 2–3 день болезни у 13 чел. (6 чел. в первой и 7 чел. во второй группе), на 4–6 день — примерно у половины больных (24 чел. — 11 чел. в первой и 13 чел. во второй группе), на 7–8 день ангины — у 8 чел. (3 и 5 чел. соответственно), поступивших в стационар на поздних сроках заболевания (табл. 3).

Продолжительность лихорадки от начала заболевания у детей, получавших кларитромицин, составила в среднем  $5,5 \pm 0,53$  дней, цефазолин —  $6,0 \pm 0,50$  дней ( $p > 0,05$ ). Оценка длительности периода повышенной температуры тела от начала антибиотикотерапии показала, что у детей 1 группы этот показатель  $4,5 \pm 0,47$  дней, у пациентов 2 группы —  $4,3 \pm 0,35$  дней ( $p > 0,05$ ).

Симптомы интоксикации (снижение аппетита, слабость, вялость) купировались несколько раньше или одновременно с лихорадкой. Так, у 20 больных лакунарной ангиной (44,4%) они исчезли на 3 день, у 22 чел. (48,9%) — на 4–6 день и у 3 чел. (6,7%) — на 7–8 день болезни. Продолжительность симптомов интоксикации у детей 1 группы была несколько меньше:  $4,5 \pm 0,35$  дней против  $4,9 \pm 0,35$  дней. Боли в горле регистрировали  $2,3 \pm 0,35$  дней у детей первой группы,  $2,5 \pm 0,40$  дней — второй группы, налеты на миндалинах держались  $3,5 \pm 0,11$  и  $3,4 \pm 0,15$  дней соответственно. Увеличение регионарных лимфатических узлов до 1,5–2 см в диаметре наблюдали в течение  $5,7 \pm 0,35$  дней у детей,

Таблица 3

Сроки нормализации температуры у больных лакунарной ангиной

День нормализации температуры тела	Количество больных					
	1 группа (кларитромицин)		2 группа (цефазолин)		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2–3	6	30	7	28	13	28,9
4–6	11	55	13	52	24	53,3
7–8	3	15	5	20	8	17,8
Всего	20	100	25	100	45	100

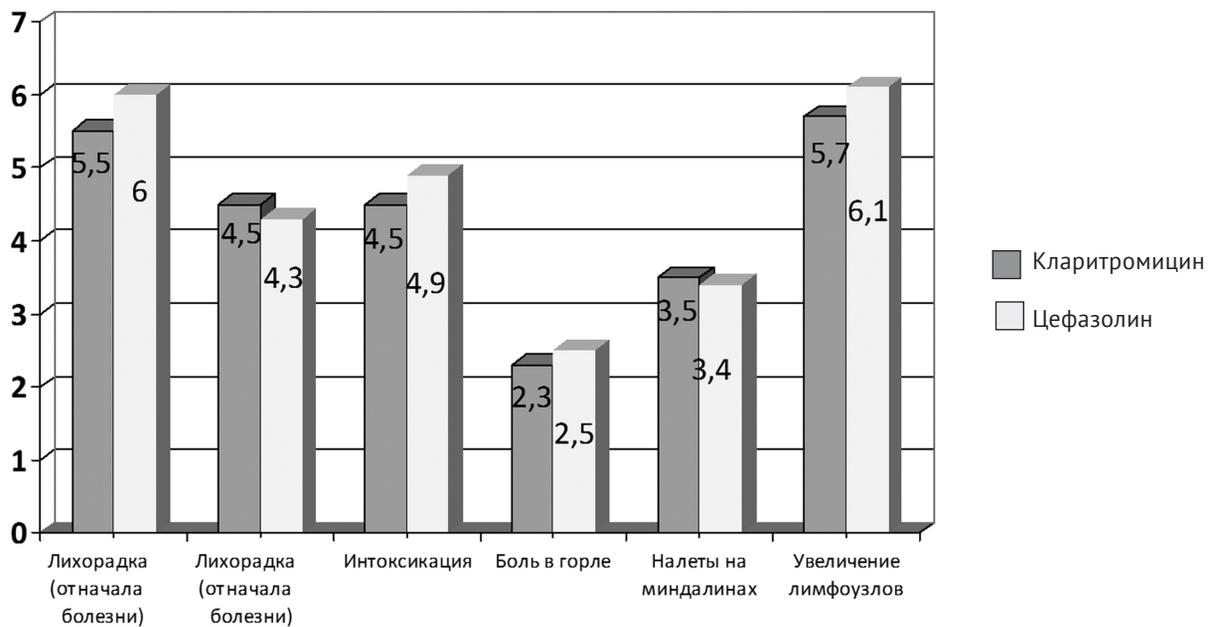


Рис. 1. Длительность (дни) основных симптомов лакунарной ангины у детей 2 группы

получавших кларитромицин, несколько дольше —  $6,1 \pm 0,40$  дней — у больных второй группы. Все различия статистически незначимы ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Осложнения в виде паратонзиллярного инфильтрата диагностированы в момент поступления в клинику у 2 детей (4,4%), в обоих случаях был назначен цефазолин. На фоне проводимой терапии в стационаре ни у одного ребенка в двух группах не отмечено ухудшения состояния и развития осложнений.

Оценка клинических симптомов в динамике позволяет констатировать, что все дети перенесли лакунарную ангину средней степени тяжести, при этом использованные антибактериальные препараты продемонстрировали хорошую клиническую эффективность.

В данных клинического анализа крови в начальном периоде болезни у детей как в группе кларитромицина, так и цефазолина выявлено увеличение

количества лейкоцитов (в 58,9% и 62,3% соответственно), относительный нейтрофилез (52,4% и 49,3%), ускорение СОЭ (94,1% и 91,8%), эозинофилия (10,6% и 14,9%). В периоде реконвалесценции в большинстве случаев (91,1%) показатели анализа крови соответствовали возрастной норме и лишь у 4 детей (8,9%) оставались умеренно повышенными количество лейкоцитов и СОЭ.

Оценка результатов бактериологического обследования детей при поступлении в клинику показала, что чаще у пациентов как первой, так и второй группы обнаруживали *Str. pyogenes* (55% и 36% соответственно) и *Staph. aureus* (35% и 52%), реже — *H. influenzae*, *Str. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*. Грибы рода *Candida* обнаружены у 5 больных (25%) первой и 4 чел. (16%) второй группы, сочетание патогенных микроорганизмов — у 6 чел. (30%) и 5 чел. (20%) соответственно (табл. 4).

Таблица 4

Результаты бактериологического обследования больных лакунарной ангиной

Микроорганизмы	Количество больных							
	1 группа (кларитромицин) (n=20)				2 группа (цефазолин) (n=25)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
<i>Str. pyogenes</i>	11	55	0	0	9	36	0	0
<i>H. influenzae</i>	3	15	0	0	2	8	2	8
<i>Staph. aureus</i>	7	35	1	5	13	52	1	4
<i>Str. pneumoniae</i>	3	15	0	0	4	16	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	0	0	1	4	0	0
<i>Candida albicans</i>	5	25	2	10	4	16	3	12
Непатогенная флора	1	5	17	85	2	8	20	80
Сочетанная флора	6	30	0	0	5	20	1	4
Всего (чел.)	20	100	20	100	25	100	25	100

После курса антибактериальной терапии патогенная микрофлора отсутствовала у 85% детей, получивших кларитромицин, и 80% пациентов, лечившихся цефазолином. Золотистый стафилококк обнаружен у 2 чел. (по 1 человеку в двух группах), *Candida albicans* — у 5 пациентов (2 человека в первой и 3 человека во второй группе). *H. influenza* после терапии кларитромицином повторно не обнаружена ни у одного пациента, в группе цефазолина сохранилась в материале из ротоглотки у 2 человек (8%), у одного из них — в сочетании с *Candida albicans* (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют о микробиологической эффективности используемых антибиотиков в двух группах. Повторное обнаружение представителей патогенной микрофлоры в единичных случаях может быть связано как с недостаточной активностью антибактериального препарата (цефазолин в отношении *H. influenza*), так и с суперинфицированием (*Staph. aureus*).

Выписка детей, перенесших лакунарную ангину, проводилась на 11–15 день от начала болезни с учетом клинических и лабораторных показателей. Средний койко-день составил в 1 группе 12,3±0,49, во второй — 12,1±0,30.

На фоне терапии кларитромицином ни у одного из пациентов не было зарегистрировано нежелательных явлений. При назначении цефазолина в 3 случаях в 1–2 сутки лечения зарегистрировано появление на туловище и конечностях необильной пятнисто-папулезной сыпи, сопровождающейся зудом. Сыпь была расценена как аллергическая, купировалась в течение 1–2 суток на фоне использования антигистаминных препаратов (лоратадин, супрастин). После отмены цефазолина терапия продолжена линкомицином парентерально, пациенты исключены из исследования.

Следует отметить, что при использовании кларитромицина в виде суспензии отсутствовала негативная реакция ребенка на прием препарата по сравнению с внутримышечным введением цефазолина, что является явным его преимуществом, так же как и меньшая кратность.

## ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о хорошей клинической и микробиологической эффективности кларитромицина и цефазолина у детей с лакунарной ангиной. В то же время кларитромицин имеет ряд преимуществ: более удобная лекарственная форма (суспензия для приема внутрь, кратность 2 раза в сутки), лучшая переносимость (не зарегистрировано аллергических и других нежелательных реакций).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова Л.С., Сайткулов К.И. с соавт. Российский национальный педиатрический формуляр и рациональное использование лекарственных средств у детей. // Журнал «Практика педиатра», 2007. — <http://medi.ru/doc/j0107093.html>.
2. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? // РМЖ. — 2011. — Т. 19, № 18. — С. 3–7.
3. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. с соавт. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС) // КМАХ. — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 319–31.
4. Павлова Е.Б., Михайлов И.Б., Тимченко В.Н., Эрман Л.В. Рациональная антибиотикотерапия в амбулаторной практике педиатра. Методические рекомендации. — СПб, 2001. — 28 с.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова // Смоленск: МАКМАХ, 2007. — 464 с.
6. Самсыгина Г.А. Макролидные антибиотики в современной педиатрической практике // Фарматека. — 2005, № 15(110). — С. 13–17.
7. Самсыгина Г.А. Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных заболеваний у детей // Consilium Medicum (Педиатрия). — 2011, № 3. — С. 39–43.
8. Сорокина Е.В., Мизерницкий Ю.Л. Современные представления о механизмах действия макролидов // Вестн. педиатр. фармакологии и нутрициологии. — 2006. — Т. 3, № 5. — С. 9–12.
9. Amsden G.W. Anti-inflammatory effects of macrolides — an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? // J. Antimicrob. Chemother. — 2005. — Vol. 55, № 1. — P. 10–21.
10. Aspin M.M., Hoberman A., McCarty J. et al. Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin vs. amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children // J. Pediatr. — 1994. — 125. — P. 136–41.
11. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? // Int. J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 7(Suppl. 1). — P. 5–12.
12. McCarty J.M., Phillips A., Wiisanen R. Comparative safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute otitis media in children // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1993. — 12. — P. 122–127.

**ANTIBIOTIC THERAPY IN CHILDREN WITH ACUTE TONSILITIS IN HOSPITAL INFECTION**

*Pavlova E. B., Timchenko V. N., Pavlova N. V., Sorokina I. Yu.*

◆ **Resume.** The results of clinical observation of children with lacunar tonsillitis treated with clarithromycin and cefazolin intramuscularly antibiotic therapy in an infectious diseases hos-

pital. A comparable good clinical and microbiological efficacy of the two drugs was shown. However, clarithromycin demonstrated benefits. The results of clinical observation of children with lacunar tonsillitis treated with clarithromycin and cefazolin intramuscularly antibiotic therapy in an infectious diseases hospital. A comparable good clinical and microbiological efficacy of the two drugs was shown. However, clarithromycin demonstrated benefits.

◆ **Key words:** acute tonsillitis, children, treatment, antibiotics.

**◆ Информация об авторах**

*Павлова Елена Борисовна* – к.м.н., доцент, кафедра офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: pavlova.elena.doc@gmail.com.

*Pavlova Elena Borisovna* – MD, PhD, Associate Professor. Department of Ophthalmology of Clinical Pharmacology Courses. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: pavlova.elena.doc@gmail.com.

*Тимченко Владимир Николаевич* – д.м.н., профессор. Зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г.Данилевича. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: vladimirtimchenko@yandex.ru.

*Timchenko Vladimir Nikolaevich* – MD, PhD, Dr Med Sci, professor, head of the M.G. Danilevich department of infectious diseases at children. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: vladimirtimchenko@yandex.ru.

*Павлова Наталья Валерьевна* – к.м.н., зав. инфекционным отделением № 1 СПбГПМУ. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: pnv2403@yandex.ru.

*Pavlova Natalya Valerevna* – MD, PhD, Head managing infectious branch №1 SpbGPMU. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: pnv2403@yandex.ru.

*Сорокина Ирина Юрьевна* – врач-инфекционист. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: irusha240682@rambler.ru.

*Sorokina Irina Yurevna* – Infectiologist. Department infectious branch №1 SpbGPMU. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: irusha240682@rambler.ru.

© М.А. Зерцалова<sup>1</sup>,  
В.В. Бржеский<sup>1</sup>, О.В. Дискаленко<sup>2</sup>,  
М.В. Гайдар<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава России;

<sup>2</sup>ЛОГУЗ «Ленинградская областная  
детская клиническая больница»,  
Санкт-Петербург

**Резюме.** В целях изучения особенностей развития и течения глаукомы у недоношенных детей обследован 101 ребенок с глаукомой в возрасте от 1 мес. до 18 лет. Среди всех обследованных с глаукомой ранее положенного срока родились 69,3 % детей. Среди больных с глаукомой преобладали дети со сроком гестации 30–33 недели, массой тела при рождении 1050–1650 г. У всех недоношенных детей с глаукомой обнаружена ретинопатия недоношенных, в активный период которой пациенты преимущественно получали инстилляцию глюкокортикостероидных препаратов либо их сочетание с лазер- или криокоагуляцией сетчатки. Манифестация глаукомы у недоношенных детей в большинстве случаев происходит с 5 по 8 мес. жизни ребенка, т. е. в более поздние сроки, чем у детей, родившихся в срок. Этот факт следует учитывать при диспансерном наблюдении таких больных.

**Ключевые слова:** врожденная глаукома; ретинопатия недоношенных.

## ХАРАКТЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ВРОЖДЕННОЙ ГЛАУКОМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

### ВВЕДЕНИЕ

Благодаря интенсивному развитию перинатальной медицины выживаемость недоношенных детей в последние годы постоянно увеличивается [1]. Анатомия и физиология глаза ребенка, родившегося ранее положенного срока, имеют ряд особенностей, которые Е. И. Сидоренко (2007) справедливо предложил определять термином «офтальмопатия недоношенных» [7].

Одна из таких особенностей связана с состоянием дренажной системы глаза недоношенного ребенка, которое, в конечном итоге, определяет вариант течения глаукомы у таких пациентов.

К настоящему времени имеется ряд работ [8], посвященных изучению морфологической структуры дренажной зоны глаза недоношенного ребенка, в которых авторы акцентируют внимание на том, что при начавшейся секреции внутриглазной жидкости после рождения недоношенного ребенка отток ее осуществляется через не до конца еще сформированные структуры дренажной системы. Это обстоятельство следует учитывать при проведении фото- и лазеркоагуляции сетчатки у детей с активным периодом ретинопатии недоношенных (РН).

Анализ данных литературы показал, что исследования, посвященные изучению офтальмотонуса у недоношенных детей, в зависимости от степени недоношенности, стадии ретинопатии, комплекса лечебных мероприятий, проводимого детям в активный период РН, немногочисленны.

Изучение рядом авторов [3] клинко-патогенетических вариантов течения глаукомы у детей с РН привело к выделению 4 форм нарушения гидродинамики у таких детей:

1. Гипертензия в активной фазе РН, развивающаяся преимущественно при тяжелых формах РН. В большинстве случаев компенсируется симптоматической терапией.
2. Гипертензия после витреальных вмешательств. Связана не только с транзиторным послеоперационным отеком и экссудацией, но и с пролиферацией и вторичными нарушениями иридоцилиарной зоны.
3. Стойкое повышение внутриглазного давления в терминальных, рубцовых стадиях РН, связанное с органической блокадой угла передней камеры, зрачковым и витреальным блоками.
4. Вариант повышения внутриглазного давления при врожденной глаукоме.

Наибольший же интерес большинства исследователей был связан с механизмами развития вторичной глаукомы в терминальных стадиях ретинопатии недоношенных, возникающей в результате массивного рубцевания в ретрохрусталиковом пространстве [5, 6]. Механизмы же повышения внутриглазного давления у детей в активный период РН, получавших различные лечебные мероприятия (гормональную терапию, лазер- и криокоагуляцию сетчатки, витреоретинальные вмешательства), остаются малоизученными.

УДК: 617.7-007.681+616-053.2

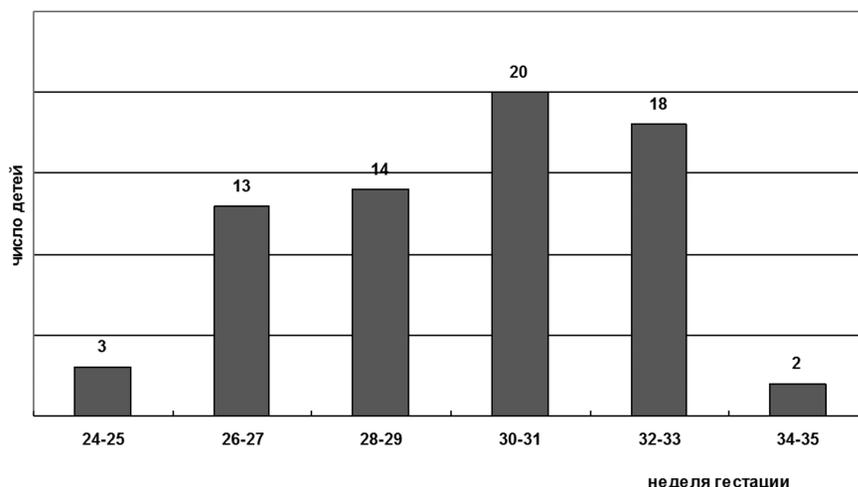


Рис. 1. Распределение недоношенных детей с глаукомой по срокам гестации

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилось изучение особенностей развития и течения глаукомы у недоношенных детей.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 101 ребенок с глаукомой в возрасте от 1 мес. до 18 лет, находившийся на обследовании и лечении в клинике офтальмологии СПбГПМА и отделения микрохирургии глаза ЛОДКБ в период с 2000 по 2009 г.

Примечательно, что основную группу из числа обследованных составили дети, родившиеся раньше положенного срока — 70 детей (69,3%), 111 глаз.

Обследование включало подробный сбор анамнестических данных, в том числе и о протекании

беременности, а также методы офтальмологического обследования, в том числе визометрию, рефрактометрию, офтальмоскопию (в прямом и обратном виде), ультразвуковое исследование, кератометрию, тонометрию (по Маклакову и с помощью пневмотонометра СТ-80, Торсон), гониоскопию (с использованием линзы Гольдмана и минигониолинзы 04GFA-LR (Ocular)).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Преобладающее число из обследованных нами детей родились на 30–31 (20) и 32–33 (18) неделях гестации (рис. 1), с массой тела в диапазоне 1050–1650 г (рис. 2); среди пациентов преобладали мальчики (40). При этом глаукома чаще была бинокулярной (41 ребенок; 58,5%).

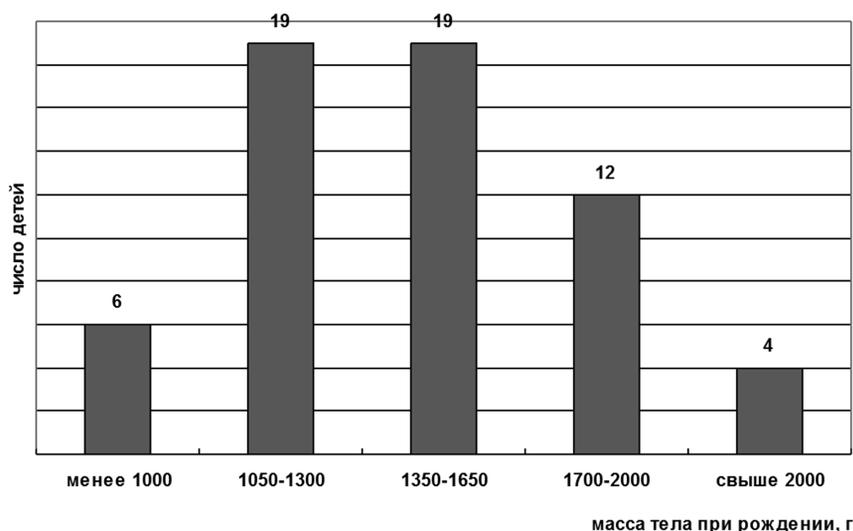


Рис. 2. Распределение недоношенных больных с глаукомой по массе тела при рождении

Таблица 1

Методы лечения активного периода ретинопатии недоношенных у больных с глаукомой

Методы лечения активного периода РН	Количество глаз
Инстиляции глюкокортикостероидных препаратов	24
Лазеркоагуляция сетчатки	12
Криокоагуляция сетчатки	19
Сочетание глюкокортикостероидной терапии и лазер- (криокоагуляции) сетчатки	22
Витреоретинальные вмешательства	13
Отсутствие данных о лечении активного периода РН	15

Большинство обследованных детей родились от матерей с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, беременность которых протекала на фоне токсикоза, анемии и других заболеваний организма. Все дети в ранний постконцептуальный период получали различную по продолжительности искусственную вентиляцию легких, с последующим переводом в кювез с кислородом на период выхаживания. Из сопутствующей патологии у данной категории больных присутствовали: бронхолегочная дисплазия ( $n=66$ ), внутрижелудочковые кровоизлияния ( $n=30$ ), гидроцефалия ( $n=24$ ), перинатальная энцефалопатия ( $n=70$ ), детский церебральный паралич ( $n=15$ ), кардиопатология ( $n=11$ ).

У всех пациентов в раннем периоде новорожденности была диагностирована ретинопатия недоношенных различных степеней: I–II ст. — 68 глаз, III ст. — 24, IV–V ст. — 19.

Из представленных в таблице 1 данных видно, что большинство детей с глаукомой в активный период

РН получали инстиляции глюкокортикостероидных препаратов (дексазон, дексаметазон, максидекс) — 16 больных (24 глаза), либо сочетание глюкокортикостероидной терапии с лазер- или криокоагуляцией сетчатки — 14 (22 глаза). У 9 детей (13 глаз) РН прогрессировала до терминальных стадий, что потребовало проведения витреоретинальных операций (витреошвартэктомия, лентсвитреошвартэктомия). У 13 детей (21 глаз) ранний анамнез лечения активного периода РН отсутствовал.

Манифестация глаукомы у недоношенных детей в большинстве случаев происходила в период с 5 до 8 мес. жизни ребенка от их фактического рождения (рис. 3).

Вместе с тем, клиническая картина врожденной глаукомы у большинства детей, рожденных своевременно, проявляется уже на первом месяце жизни ребенка [2, 4, 9]. Это обстоятельство необходимо учитывать при диспансерном наблюдении недоношенных детей в указанное время после рождения.

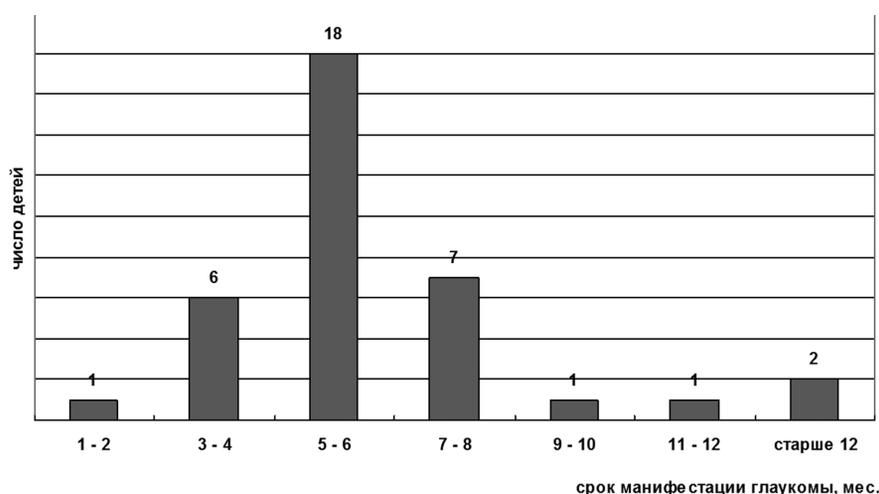


Рис. 3. Распределение недоношенных детей по срокам манифестации глаукомы после рождения

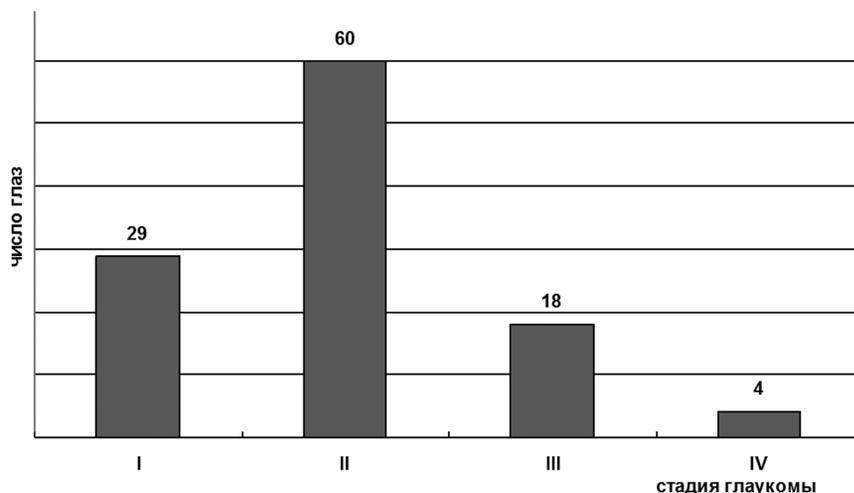


Рис. 4. Характеристика выраженности глаукомного процесса у детей с ретинопатией недоношенных

Глаукомный процесс у большинства обследованных детей находился на II ст. (согласно классификации Э. Г. Сидорова, М. Г. Мирзаянца 1991 г., рис. 4).

Однако точная диагностика выраженности глаукомного процесса у детей с РН представляет определенные трудности в связи с характерной для ретинопатии деформацией диска зрительного нерва, затрудняющей оценку глаукоматозной экскавации диска зрительно нерва (ЭД).

Как известно, основными причинами развития врожденной глаукомы у детей являются различные варианты гониодисгенеза и/или наличие мезодермальной ткани в углу передней камеры. В ходе эмбрионального развития, приблизительно с 24 недели гестации, происходит постепенное открытие угла передней камеры, дифференцировка трабекулы и шлеммова канала. На 32-й неделе развития плода в углу передней камеры наиболее выражена мезо-

дермальная ткань, которая полностью рассасывается к 36-й неделе гестации. С 38-й недели УПК практически полностью сформирован.

В нашем исследовании, по результатам выборочно проведенной гониоскопии (визуализацию затруднял отек роговицы) в группе пациентов, родившихся на 24–29 неделях гестации, преобладали различные варианты гониодисгенеза, преимущественно II степени по классификации Э. Г. Сидорова, М. Г. Мирзаянца 1991 г. (табл. 2). Такая стадия гониодисгенеза характеризуется прикреплением радужки на уровне задней трети трабекулы. В группе детей, родившихся на сроке 30–33 недели, преимущественно преобладал гониодисгенез II степени (29,8%) и мезодермальная ткань (23,4%); что соответствует упомянутым ранее данным литературы [8] и свидетельствует о глубокой незрелости структур глаза преждевременно рожденного ребенка.

Таблица 2

Сравнительная характеристика состояния угла передней камеры глаз детей с глаукомой

Гестационный возраст при рождении, недели	Число глаз	Гониодисгенез			Мезодермальная ткань
		I стадии	II стадии	III стадии	
24–25	2	–	2	–	–
26–27	17	1	7	6	3
28–29	14	6	4	2	2
30–31	21	5	5	–	11
32–33	26	5	14	–	7
34–35	2	–	–	–	2

**ВЫВОДЫ**

1. Среди детей раннего возраста с выявленной глаукомой преобладают дети, родившиеся ранее положенного срока (69,3%), в большинстве случаев получающие длительное время искусственную вентиляцию легких.
2. Среди больных с глаукомой преобладают дети со сроком гестации 30–33 недели, массой тела при рождении 1050–1650 г.
3. У всех недоношенных детей с глаукомой обнаружена ретинопатия недоношенных, по поводу которой (в ее активный период) пациенты получали соответствующее лечение (преимущественно инстилляцией глюкокортикостероидных препаратов, либо сочетание глюкокортикостероидной терапии с лазер- или криокоагуляцией сетчатки).
4. Манифестация глаукомы у недоношенных детей в большинстве случаев происходит с 5 по 8 мес. жизни ребенка, т. е. в более поздние сроки, чем у детей, родившихся в срок. Данный факт свидетельствует о необходимости увеличения кратности офтальмологических осмотров в указанный промежуток времени.
5. Глаукомный процесс у большинства детей не превышал в своем течении II стадии; терминальные стадии глаукомы встречались редко (3,6%).
6. При гониоскопическом исследовании детей с малым сроком гестации (24–29 недель) наиболее часто встречались различные варианты гониодисгенеза угла передней камеры (преимущественно II степени). В группе детей с более поздним сроком гестации (30–33 недели) наиболее часто встречались гониодисгенез II степени и мезодермальная ткань в углу передней камеры. Данные факты свидетельствуют о незаконченном морфогенезе структур угла передней камеры недоношенных детей.
7. Глаукома у недоношенных детей носит первичный характер; глубокая незрелость структур глаза недоношенного ребенка обязательно должна учитываться при назначении лекарственных препаратов в активный период РН, проведении хирургического лечения активного и рубцового периодов РН, диспансерном наблюдении таких больных.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. *Безенина Е.В., Кафарская К.О., Павлюк Е.Ю. и др.* Динамика показателей заболеваемости ретинопатией недоношенных в крупном медицинском стационаре, специализированном на выхаживании недоношенных детей // Вопросы

- практической педиатрии. – 2008 – Т. 3, № 5. – С. 10–11.
2. *Ерошевский Т.И., Токарева Б.А.* Врожденная детская глаукома и ее лечение. – М.: Медицина, 1971. – 152 с.
3. *Катаргина Л.А., Коголева Л.В.* Клинико-патогенетические особенности глаукомы и гипертензии у детей с ретинопатией недоношенных // Росс. офтальм. журнал. – 2008 – Т. 1, № 1. – С. 17–21.
4. *Ковалевский Е.И.* Глазные болезни. Атлас. – М.: Медицина, 1985. – 280 с.
5. *Коголева Л.В., Катаргина Л.А.* Патогенетические механизмы глаукомы у детей с ретинопатией недоношенных // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы детской офтальмохирургии». – Москва, 2002. – С. 77–80.
6. *Коротких С.А., Степанова Е.А., Визнер Е.Н.* Анализ клинических проявлений глаукомы у детей с ретинопатией недоношенных // Материалы сборника «Актуальные вопросы детской офтальмологии и ретинопатии недоношенных». – Екатеринбург: СВ-96, 2004. – С. 62–64.
7. *Сидоренко Е.И.* Офтальмопатия недоношенных // Росс. педиатр. офтальмология. – 2007 – № 4. – С. 4.
8. *Сидоренко Е.И., Бондарь Н.О.* Гистологическое исследование дренажной зоны глаза недоношенного ребенка // Росс. педиатр. офтальмология. – 2007 – № 4. – С. 42–44.
9. *Сидоров Э.Г., Мирзаянц М.Г.* Врожденная глаукома и ее лечение. – М.: Медицина, 1991. – 208 с.

**THE FEATURES DEVELOPMENT AND CLINICAL COURSE OF PRIMARY CONGENITAL GLAUCOMA IN INFANTS**

*Zertsalova M.A., Brijeskiy V.V., Diskalenko O.V., Gaidar M. V.*

◆ **Resume.** The development and clinical course of glaucoma in premature infants was studied. One hundred and one children with glaucoma in the age range from 1 month to 18 years were examined. Among all the examined patients, 69.3% were born prematurely. Among the glaucoma patients, prevailed infants with a gestational period of 30–33 weeks, and body weight at birth 1050–1650 g. In all premature infants with glaucoma, retinopathy of prematurity was found, during the active phase of which, the patients predominantly received glucocorticoid drops, or the combination of drops with photocoagulation or cryotherapy. The onset of glaucoma

in premature infants mostly occurs between 5 and 8 months post partum, i.e. the onset is later than in full term babies. This fact is to be taken into consideration in the follow-up care of such patients.

◆ **Key words:** congenital glaucoma; retinopathy of prematurity; premature baby.

◆ Информация об авторах

*Зерцалова Марина Андреевна* – ассистент кафедры офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: MAZercalova@mail.ru.

*Zertsalova Marina Andreevna* – Assistant Professor, Department of Ophthalmology of clinical pharmacology courses. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: MAZercalova@mail.ru.

*Бржеский Владимир Всеволодович* – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
E-mail: vvbrzh@yandex.ru.

*Brijeskiy Vladimir Vsevolodovich* – MD, PhD, Dr Med Sci Professor, Head of Department of Ophthalmology of clinical pharmacology courses. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
E-mail: vvbrzh@yandex.ru.

*Дискаленко Олег Витальевич* – заведующий отделением микрохирургии глаза. ЛОГУЗ «Ленинградская областная детская клиническая больница». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: eye-gpma@yandex.ru.

*Diskalenko Oleg Vitalieich* – Head of eye microsurgery branch. Leningrad regional pediatric clinical. Leningrad regional pediatric clinical hospital. 6, Komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia. E-mail: eye-gpma@yandex.ru.

*Гайдар Марина Витальевна* – врач-офтальмолог отделения микрохирургии глаза. ЛОГУЗ «Ленинградская областная детская клиническая больница». 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 6. E-mail: eye-gpma@yandex.ru.

*Gaidar Marina Vitalievna* – Ophthalmologist in Eye Microsurgery Dept. Leningrad regional pediatric clinical hospital. 6, Komsomola St., St. Petersburg, 195009, Russia.  
E-mail: eye-gpma@yandex.ru.

© И.А. Кешишев, О.В. Орел,  
В.И. Смирнова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава России

**Резюме.** В статье представлены некоторые данные об экологическом состоянии одного из крупнейших регионов Северо-Западного Федерального округа. Изучены основные показатели здоровья детей, проживающих в Санкт-Петербурге, свидетельствующие о неблагополучии в состоянии здоровья данного контингента. Выявлены негативные тенденции в динамике основных медико-биологических параметров здоровья изучаемой группы. В целях повышения профилактики возникновения заболеваний кратко изложены организационные мероприятия, направленные на укрепление здоровья детей, проживающих в современной экологической обстановке крупного промышленного центра Российской Федерации.

**Ключевые слова:** экология; окружающая среда; здоровье; дети; заболеваемость; профилактика; реабилитация; реабилитационная помощь.

## ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА И ЗДОРОВЬЕ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

Современные экологические проблемы являются одной из главных составляющих, оказывающих свое непосредственное влияние практически на все показатели здоровья детей из различных социальных и возрастных групп.

В некоторых странах экологическая ситуация стала характеризоваться очень большой напряженностью, достигнув уровня экологического кризиса. Возникла и мировая экологическая угроза в виде неконтролируемого изменения климата Земли, разрушения озонового слоя стратосферы, возникновения парникового эффекта, кислотных дождей, снижения плодородия почв и опустошение земель, проблемы пресной воды и загрязнение подземных вод, массовые вырубki лесов, загрязнение мирового океана, сокращение видового состава растений и животных. Истощение окружающей среды в результате нерационального природопользования, загрязнения ее твердыми, жидкими и газообразными отходами и, более того, «отравление» ее радиоактивными и другими высокотоксичными веществами уже привели к значительной деградации глобальной экологической системы [1].

Серьезные эколого-гигиенические проблемы характерны для большинства мегаполисов, в том числе и для Санкт-Петербурга, который расположен в Северо-Западном регионе Российской Федерации. В последние годы наблюдается сложная и неблагоприятная, а в некоторых районах даже острая экологическая обстановка.

Качество окружающей среды города определяется загрязнением воздушного и водного бассейнов, земель, накоплением отходов, состоянием зеленых насаждений и многими другими факторами. Загрязнение воздушного бассейна определяется массой выбросов загрязняющих веществ от стационарных и передвижных источников загрязнения. Основными загрязнителями атмосферы мегаполиса являются предприятия и автотранспорт. Основную долю в загрязнении атмосферного воздуха города вносит муниципальный, личный и транзитный транспорт. Общий валовый выброс вредных веществ в атмосферный воздух города составляет более 70%. Автотранспорт продолжает вносить основной вклад в загрязнение атмосферы [2, 3].

Основным источником водоснабжения Санкт-Петербурга и его ближайших пригородов является река Нева и ее притоки. Качество поверхностных вод определяется в основном качеством поступающих в черту города природных вод и сбросов в них сточных вод. Объем сброса сточных вод от многочисленных предприятий в последние годы незначительно уменьшается, при постоянном уменьшении забора свежей воды. При этом наблюдается относительное увеличение сброса загрязненных сточных вод за счет изменения методики их учета. Состояние водотоков характеризуется в основном 4-м классом качества (загрязненные). В водах всех рек региона отмечается повышенное содержание легко окисляемых органических соединений и дефицит кислорода. Практически в водах всех рек зафиксировано повышенное содержание нитритов, нефтепродуктов, летучих фенолов. Лабораторные исследования свидетельствуют об ухудшении качества воды по бактериологическим показателям (93,7% проб

УДК: 504.05+616-053.2

морской воды акватории Санкт-Петербурга не отвечают гигиеническим нормативам по бактериологическим показателям) [3].

Острой мировой проблемой мегаполисов является процесс образования и утилизации отходов. В исследуемом субъекте централизованно собирается и утилизируется более 4 млн м<sup>3</sup> бытовых отходов. Крупнейшее в Северо-Западном регионе России природоохранное предприятие (СПб ГУП «Завод МПБО-2») выполняет работы по механизированной переработке бытовых отходов, а также размещает, изолирует и обезвреживает твердые отходы 3–4 классов опасности. Наиболее токсичные и опасные отходы производственных предприятий Санкт-Петербурга захораниваются на полигоне Красный Бор. Кроме того, на специализированных полигонах города уже захоронено около 3 млн тонн высоко влажного осадка коммунальных очистных сооружений, в значительной степени загрязненного солями тяжелых металлов, нефтепродуктами, органическими соединениями. На территории города существует более 200 несанкционированных свалок с ориентировочным объемом свалочных масс более 4 млн м<sup>3</sup>. Кроме этого существуют четыре закрытые рекультивированные городские свалки общей площадью 200 га с объемом свалочных масс в 16 млн м<sup>3</sup>, которые являются значительным источником загрязнения земель. В почвах города в целом повышено содержание металлов, а рядом с автозаправочными станциями повышено содержание нефтепродуктов [3].

По мнению многих исследователей в области гигиены и экологии, неблагоприятная экологическая обстановка ведет к ухудшению демографических показателей, росту острых и хронических заболеваний, особенно среди детского населения. За последние годы четко обозначились негативные тенденции, вызывающие значительную тревогу в области детского здоровья, требующие срочного решения сформировавшихся проблем. Наши данные совпадают с показателями официальной статистики в том, что сохраняется устойчивая тенденция к росту почти по всем классам заболеваний, особенно болезней органов дыхания, инфекционных и паразитарных болезней, болезней кожи и подкожной клетчатки, аллергических заболеваний, иммунодефицитных состояний.

Ребенок с рождения находится под воздействием сложного комплекса климатических, химических, радиоактивных, шумовых и других факторов, напрямую влияющих на его здоровье. Из основных причин снижения уровня здоровья рассматриваются воздействие неблагоприятных для здоровья экологических факторов, увеличе-

ние количества лекарств, которые принимают дети, изменения образа жизни и рациона питания, включая отказы матерей от грудного вскармливания [3].

Здоровье современного ребенка — это не только отсутствие болезней и физических недостатков, это, прежде всего, состояние полного психологического, душевного, физического, социального и нравственного благополучия. В этом контексте здоровье неразрывно связано с понятием качества жизни. Полученные в ходе нашего исследования результаты совпадают с мнением большинства исследователей и говорят о том, что уровень здоровья зависит на 50% от образа жизни, на 20% — от наследственных факторов, на 20% — от экологии и только на 10% — от возможностей медицины. В связи с этим, проблемы, связанные со здоровьем, целесообразно рассматривать как медико-социальную модель, включающую мероприятия профилактической и реабилитационной направленности, затрагивающие медицинские, психологические, социальные аспекты жизнедеятельности ребенка [5].

С начала нового тысячелетия отмечается тенденция роста общей заболеваемости детского населения, в 2010 году уровень общей заболеваемости вырос на 7% и составил 2995 на 1000 детского населения. Возрастание общей заболеваемости детей отмечается за счет роста частоты заболеваний эндокринной системы, болезней нервной системы, болезней глаза и его придаточного аппарата, болезней органов пищеварения, болезней костно-мышечной и мочеполовой системы, врожденных пороков развития. Более половины всех случаев заболеваний приходится на болезни органов дыхания (52,04%), далее следуют болезни кожи и подкожной клетчатки (5,70%), болезни органов пищеварения (5,12%), травмы и отравления (4,92%), болезни глаза и его придаточного аппарата (4,78%), инфекционные и паразитарные болезни (4,50%) [4].

Важным показателем, характеризующим здоровье детского населения, является число лиц, находящихся под диспансерным наблюдением в связи с наличием тех или иных заболеваний. Диспансерная группа среди детей от 0 до 14 лет составила 17,7% на 2010 год. Наиболее высокие показатели диспансерного наблюдения среди детей отмечались при болезнях органов пищеварения — 72,6 на 1000 детей, болезнях органов дыхания — 41,7, болезнях глаза и его придаточного аппарата — 34,2, болезнях мочеполовой системы — 28,3. Среди детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения, 15,04% состо-

ят на диспансерном учете по поводу хронической патологии. Хроническая заболеваемость детей, посещающих детские дошкольные учреждения, выросла на 0,5% по сравнению с 2009 годом. Следует отметить, что ранний возраст является периодом жизни, когда наиболее высока вероятность формирования патологии. В этой группе достоверно чаще регистрируются не только болезни, но и отклонения в состоянии здоровья, требующие соответствующей педиатрической оценки, наблюдения в динамике и превентивных мероприятий по предупреждению их реализации. Только 2% из 100 новорожденных детей, поступивших под наблюдение педиатров, рассматриваются как здоровые (первая группа здоровья), 78% — испытывали или испытывают влияние факторов риска, которые требуют отнесения их ко второй группе здоровья, 20% — детей после выписки из роддома были отнесены к третьей группе здоровья. К году доля детей с первой группой здоровья увеличивается до 11%, за счет снижения числа детей, относящихся ко второй и третьей группам здоровья (соответственно 73,3% и 15,7%). В группе детей, достигших двух лет, процентное соотношение распределения по группам здоровья характеризуется следующим образом: первая группа — 17%, вторая группа — 70%, третья группа — 13% и сохраняется к трехлетнему возрасту в том же соотношении. Распределение по группам здоровья детей, посещающих дошкольные учреждения, в 2010 году характеризуются снижением первой группы здоровья за счет увеличения второй группы. Таким образом, выявленные негативные тенденции в динамике частоты хронической патологии среди детей указывают на необходимость приоритетного развития первичной и вторичной профилактики заболеваний, совершенствования диспансеризации, лечения и реабилитации данного контингента детей.

Главной задачей этих мероприятий является профилактика инвалидизации, уровень которой увеличился с 2000 г. с 18,7 до 20,9 на 1000 детского населения в 2010 г. Контингент детей-инвалидов на 57,5% представлен возрастной группой 5–14 лет. Наибольший удельный вес в структуре детской инвалидности занимают: психические расстройства — 27,8%, врожденные пороки развития — 18,3%, болезни нервной системы — 21,3% и болезни костно-мышечной системы — 7,1%.

Для снижения влияния отрицательных факторов экологии на здоровье подрастающего поколения одним из приоритетных направлений в системе организации лечебно-профилактической помощи

детскому населению является реабилитационная помощь. Раннее выявление нарушений средствами доступной качественной диагностики на базе реабилитационных отделений позволит значительно снизить степень влияния медико-экологического и социального неблагополучия детей, достичь максимально возможного для каждого ребенка уровня общего развития, образования и социальной адаптации.

Выявленные негативные тенденции в динамике основных медико-биологических параметров здоровья детей, проживающих в сложной экологической обстановке Санкт-Петербурга, указывают на необходимость комплексного подхода к укреплению и сохранению здоровья детского населения со стороны как служб здравоохранения, так и отраслей национального хозяйства, способных оказать свое влияние на экологическую обстановку целого региона.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абаев Ю.К.* Экология человека и здоровье детей: социально-философские аспекты // *Медицинские новости.* — 2008. — № 12. — С. 8–16.
2. Доклад об экологической ситуации в Санкт-Петербурге / Под редакцией Д.А. Голубева, Н.Д. Сорокина. — СПб.: Сезам-принт, 2011. — 108 с.
3. *Мансурова С.Е., Шклярова О.А.* Здоровье человека и окружающая среда. — Санкт-Петербург, 2006. — С. 3–6.
4. Об итогах работы в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга в 2010 году и основных задачах на 2011 год. / Под ред. Председателя Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Заслуженного врача РФ, д.м.н., профессора Ю.А. Щербука. — Санкт-Петербург. — 2011. — 190 с.
5. *Улумбекова Г. Э.* Как отвечает законопроект «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». — М.: Литтерра, 2011. — 104 с.

#### ENVIRONMENT AND HEALTH OF THE CHILDREN'S POPULATION

*Keshishev I.A., Orel O.V., Smirnova V.I.*

◆ **Resume.** The article presents some information on environmental conditions of a single of the largest in the North-West Federal District. Have learned the basic indicators of the health of children living in St. Petersburg, testifying of irregularities in the health of children. Negative tendencies in the dynamics of the basic of Medical and Biological health parameters studied group. In order to enhance the prevention occurrence of diseases are outlined organizational measures

directed at strengthening the health of children living in the modern ecological situation of a large industrial center of the Russian Federation.

◆ **Key words:** ecology; environment; helth; children; morbidity; prophylaxis; abilitation; abilitation help.

◆ Информация об авторах

*Кешишев Илья Аристотелиевич* – ассистент кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: socp\_ozz@mail.ru.

*Keshishev Iliya Aristotelievich* – Assistant Professor, Department of Social Pediatrics and Health Care Organization. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: socp\_ozz@mail.ru.

*Орел Олег Васильевич* – к.м.н., доцент кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: socp\_ozz@mail.ru.

*Orel Oleg Vasilevich* – MD, PhD, associate Professor of the Department of Social Pediatrics and Health Care Organization. Faculty of Continuous Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: socp\_ozz@mail.ru.

*Смирнова Виктория Игоревна* – ассистент кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: socp\_ozz@mail.ru.

*Smirnova Victoria Igorevna* – assistant Professor of the Department of Social Pediatrics and Health Care Organization. Faculty of Continuous Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: socp\_ozz@mail.ru.

© А. Ф. Арутюнян<sup>1</sup>,  
С. Н. Гайдуков<sup>2</sup>, Е. В. Костюшов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МУЗ «Сертоловская центральная городская больница», г. Сертолово, Ленинградская область;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** Целью настоящего исследования явилась оценка особенности маточного кровотока при аденомиозе для выбора адекватного лечения. Обследовано 59 женщин, среди которых 49 страдали аденомиозом и 10 были практически здоровыми. Из 49 женщин у 34 был подтвержден аденомиоз II–III степени послеоперационным морфологическим исследованием, а у 15 – аденомиоз I степени после пункционной биопсии. У больных с аденомиозом I степени наблюдался низкорезистентный маточный кровоток. В то же время у пациенток с аденомиозом II–III степени – высокорезистентный кровоток, как в маточных артериях, так и в сосудах миометрия.

**Ключевые слова:** аденомиоз; кровоток; эхография; доплер; неоваскуляризация.

## СОСТОЯНИЕ ОРГАНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОК ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

### ВВЕДЕНИЕ

В структуре генитального эндометриоза наиболее часто встречающейся формой является аденомиоз, составляющий от 12 до 50% [1, 2, 4]. Следует отметить, что точность ультразвуковой диагностики аденомиоза напрямую зависит от разрешающей способности используемой аппаратуры, а также от вида исследования. Вне всяких сомнений, значимая информация для диагностики аденомиоза может быть получена только при трансвагинальном исследовании [7]. Именно использованием неодинаковой по уровню разрешения аппаратуры можно объяснить столь различающиеся данные об эффективности эхографии при выявлении данной патологии. Так, по данным А. Н. Стрижакова и А. И. Давыдова, точность диагностики внутреннего эндометриоза при трансвагинальной эхографии составила всего 64% [6], в то же время в исследованиях В. Н. Демидова и соавт. [5] она составляет 88,7%.

Вместе с тем в диагностике аденомиоза новым направлением может стать применение доплерографических методов исследования. Имеющиеся результаты исследований отдельных авторов весьма интересны, но пока не обнадеживают [8]. Кроме того, в доступной литературе отсутствуют сведения, характеризующие кровоток в зависимости от степени аденомиоза. По данным А. Н. Стрижакова и А. И. Давыдова [6], при доплерографии маточных артерий у больных внутренним эндометриозом достоверные изменения по сравнению с нормой обнаружены только при аденомиозе II–III или узловой его форме. К ним относятся: уменьшение скорости кровотока (систолической и диастолической), повышение резистентности ( $p < 0,05$ ), а также увеличение продолжительности полупериода фазы систолы (индекс *Hatle*). Исследования Буланова М. Н. [3] также свидетельствуют о повышении резистентности в маточных артериях у больных аденомиозом.

В связи с этим требуется дальнейшее изучение возможности использования доплерографии с целью диагностики и оценки распространенности аденомиоза.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилось оценка особенности маточного кровотока при аденомиозе для выбора адекватного лечения.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 59 женщин, среди которых 49 страдали аденомиозом и 10 были практически здоровыми. Пациенткам было проведено общеклиническое, эхографическое, доплерометрическое, гистероскопическое обследование и им была произведена пункционная биопсия миометрия. У этих женщин были сопоставлены данные доплерографии с кривые скорости кровотока с данными гистологического исследования послеоперационного материала. Возраст больных составил  $42,5 \pm 4,5$  года; возраст менархе —  $13,4 \pm 0,9$  года. Длительность клинических проявлений заболевания была от нескольких месяцев до 10 лет (в среднем  $6,5 \pm 1,7$  года). Объем матки у обследованных составлял от 80,3 до 160,9 см<sup>3</sup>.

Контрольную группу составили 10 здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным овуляторным менструальным циклом, не имевшие гинекологические заболевания в анамнезе. Возраст здоро-

УДК: 612.15+618.14-002

вых женщин варьировал от 25 до 35 лет (средний возраст  $27,8 \pm 1,9$  лет).

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с помощью ультразвукового диагностического прибора Sonoline G40 фирмы Siemens с использованием трансвагинального датчика (частота 6,7 мГц). При ультразвуковом исследовании определяли размеры, форму и толщину стенок матки, толщину и структуру эндометрия, размеры яичников. При оценке зависимости данных УЗИ от степени распространения аденомиоза и морфологической формы использовали параметры, предложенные Л. В. Адамьяни и соавт. (1996) [1]. После проведения биометрии матки и яичников осуществляли цветное доплеровское картирование (ЦДК) с последующей оценкой кривых скоростей кровотока в маточных, аркуатных, радиальных артериях. Визуализацию маточных артерий проводили на уровне перешейка матки, до вступления сосуда в миометрий, аркуатных артерий — в наружной трети миометрия, радиальных артерий — в средней трети миометрия. Для устранения низкочастотных сигналов, производимых движениями стенок сосудов, применяли фильтр 100 Гц. Общая мощность доплеровского излучения не превышала  $100 \text{ мВт/см}^2$ . Для исключения влияния циркадных ритмов на показатели кровотока все исследования проводились в одно время суток — с 17 до 19 часов.

У всех женщин контрольной группы и у больных с аденомиозом определение параметров, характеризующих кровотоки, проводили однократно на 5–7 дни менструального цикла. Для качественного анализа спектральных кривых скоростей кровотока оценивали следующие показатели: А — максимальную систолическую скорость, В — конечную диастолическую скорость, С — среднюю скорость, СДО — систоло-диастолическое отношение, ИР — индекс резистентности, ПИ — индекс пульсации.

Операционную гистерорезектоскопию с биопсией миометрия выполняли пациенткам монополярной петлей резектоскопа (фирмы Olympus). Захватывали участки миометрия в области визуализируемых железистых ходов (при их отсутствии — в нескольких

произвольных точках на разных стенках полости матки).

Проведено морфологическое изучение препаратов. Срезы операционного материала окрашивались гематоксилином-эозином, пикрофуксином для выявления соединительной ткани. Просмотр микропрепаратов осуществлялся на микроскопе МИКМЕД-2, видеogramмы получены с помощью автоматического анализатора изображения ВИДЕО-ТЕСТ-2,0. В 49 наблюдениях проведено расширенное морфологическое исследование операционного материала по специально разработанной научной карте, включающей макроскопическое и микроскопическое исследование. При оценке глубины проникновения островков аденомиоза в толщу миометрия выделяли три морфологических степени аденомиоза.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 49 женщин у 34 был подтвержден аденомиоз II–III степени послеоперационным морфологическим исследованием, которые составили вторую группу, а у 15 — аденомиоз I степени после пункционной биопсии, которые составили первую группу. Основными симптомами заболевания у пациенток первой группы были скудные темно-коричневые выделения до и (или) после менструации и альгодисменорея.

При эхографии у 13 (86,7%) женщин первой группы выявили: появление небольших (диаметром около 1 мм) эхонегативных трубчатых структур, идущих от эндометрия по направлению к миометрию; наличие в области базального слоя эндометрия небольших округлой или овальной формы гипо- и анэхогенных структур диаметром около 1–2 мм; неравномерность толщины базального слоя эндометрия; зазубренность или изрезанность базального слоя эндометрия; появление в миометрии, непосредственно примыкающем к полости матки, отдельных участков повышенной эхогенности толщиной до 3 мм. У 2 пациенток характерные эхографически признаки мы не обнаружили.

Результаты исследования доплерометрических показателей в маточных артериях у женщин кон-

Таблица 1

Сравнительные характеристики доплерометрических показателей кривых скоростей кровотока в маточных артериях у женщин контрольной группы и у больных 1 группы с аденомиозом I степени

ДП	Контрольная группа (n=10)	Больные с аденомиозом I степени (1 группа) (n=15)
ПИ	$2,95 \pm 0,14$	$1,68 \pm 0,05$
ИР	$0,90 \pm 0,01$	$0,76 \pm 0,01$
СДО	$9,67 \pm 0,97$	$5,15 \pm 0,18$
А	$28,55 \pm 4,42$	$39,17 \pm 1,17$
В	$2,74 \pm 0,49$	$8,15 \pm 0,42$
С	$9,04 \pm 1,43$	$19,45 \pm 0,76$

Таблица 2

Сравнительные характеристики доплерометрических показателей кривых скоростей кровотока в маточных артериях у женщин контрольной группы и у больных 2 группы с аденомиозом II–III степени

ДП	Контрольная группа (n=10)	Больные с аденомиозом II–III степени (2 группа) (n=34)
ПИ	2,95±0,14	2,94±0,24
ИР	0,90±0,01	0,87±0,02
СДО	9,67±0,97	8,61±1,63
А	28,55±4,42	27,29±3,45
В	2,74±0,49	3,54±0,92
С	9,04±1,43	9,51±1,63

Примечание: p>0,05 по сравнению с контрольной группой

трольной группы и у больных с аденомиозом I степени (1 группа) представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ показателей доплерометрии кривых скоростей кровотока в маточных артериях позволил выявить у больных с аденомиозом постепенное снижение значений сосудистой резистентности и скоростей кровотока по мере уменьшения диаметра сосуда. Исследования доплерометрических показателей в аркуатных артериях, в радиальных артериях миометрия выявили те же закономерности.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что у больных с аденомиозом I степени по сравнению со здоровыми женщинами в фолликулярной фазе менструального цикла в маточных артериях и сосудах миометрия значения индексов резистентности достоверно ниже. Снижение сосудистой резистентности в маточных артериях и сосудах миометрия у больных с аденомиозом непосредственно связано с инициацией процессов ангиогенеза в матке, что согласуется с данными следующих авторов [6, 8], а повышение терминального объема сосудистого русла приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления кровотоку, что, в свою очередь, вызывает снижение индексов сосудистой резистентности.

Основными симптомами заболевания у женщин второй группы были выраженные тазовые боли, обильные и длительные менструации, приводящие к анемизации. При эхографии у 31 (91,2%) женщи-

ны выявили: увеличение передне-заднего размера матки; асимметрию толщины стенок матки; наличие в миометрии повышенной эхогенности анэхогенных включений диаметром от 2 до 6 мм или жидкостных полостей, содержащих мелкодисперсную взвесь. У 3 (8,8%) пациенток гистологически подтвержденным аденомиозом II–III степени характерные эхографические признаки не обнаружили.

Результаты исследования доплерометрических показателей в маточных артериях у женщин контрольной группы и у больных с аденомиозом II–III степени (2 группа) представлены в таблице 2.

Полученные данные (табл. 2) свидетельствуют, что доплерометрические показатели в маточных артериях у больных аденомиозом II–III степени не отличались от контрольной группы. Аналогичные показатели отмечались и в сосудах миометрия. При ЦДК в миометрии сосуды регистрировались очень редко (низкая васкуляризация миометрия).

Таким образом, результаты доплерографии показали, что у больных с аденомиозом II–III степени наблюдался высокорезистентный кровоток, как в маточных артериях, так и в сосудах миометрия, что свидетельствует об ухудшении кровотока в сосудистом бассейне матки.

Изменения кровообращения в региональном бассейне могут приводить к нарушениям в системе гемостаза, в связи с чем нами было проведено исследо-

Таблица 3

Состояние гемостаза у пациенток в зависимости от степени аденомиоза

Показатели гемостаза	Больные с аденомиозом		Здоровые женщины (n=10)
	1 группа (n=15)	2 группа (n=34)	
Индекс тромбоцитарной активности капиллярной крови (%)	22,3±1,2	25,7±0,7	22,5±1,3
Активированное парциальное тромбобиновое время (с)	26,8±0,5	34,1±0,3	25,7±0,9
Фибриноген А, г/л	3,7±0,4	4,2±0,3	3,3±0,3
Фибриноген В положительный	0(0)	22(17,9)	-
ПДФ в плазме крови,	0(0)	50(40,6)	-
Время свертывания крови (мин.)	5,6±0,3	5,9±0,4	5,8±0,2
Протромбиновый индекс (по Квику, %)	103,5±0,3	110,1±0,3	105,1±0,7
Протромбиновое время, с	13,3±0,7	15,0±0,3	13,7±0,5

вание некоторых показателей гемостаза у здоровых женщин и у 49 пациенток с аденомиозом (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о тенденции к гиперкоагуляции и накоплению продуктов деградации фибрина (ПДФ) у пациенток, страдающих аденомиозом II–III степени. Тем самым подтверждается метаболический компонент тазовых болей при аденомиозе II–III степени, обусловленный гемостазиологическими нарушениями.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты доплерографии показали, что у больных с аденомиозом I степени наблюдался низкорезистентный маточный кровоток, что свидетельствует о повышенной васкуляризации матки в начальных этапах развития заболевания. В то же время у пациенток с аденомиозом II–III степени — высокорезистентный кровоток, как в маточных артериях, так и в сосудах миометрия, что указывает на ухудшение кровотока в сосудистом бассейне матки.

Таким образом, проведенные исследования позволили получить достоверные доказательства патогенетически опосредованных связей между особенностями кровообращения матки, процессами неоангиогенеза в миометрии, степени распространения заболевания, что позволит выбрать адекватные методы консервативного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. Изд. 2-е. — М.: Медицина, 2006. — С. 416.
2. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.В. Эндометриодная болезнь. — СПб., 2002. — С. 136–141.
3. Буланов М.Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологической практике. — М., 2002. — С. 56.
4. Гайдуков С.Н. Патология шейки матки и эндометрия.

### ◆ Информация об авторах

*Арутюнян Арутюн Феликсович* — к.м.н., заведующий гинекологическим отделением. МУЗ «Сертоловская центральная городская больница». 188650, Ленинградская область, Сертолово, ул. Школьная, д. 7. E-mail: h.harutyunyan76@mail.ru.

*Гайдуков Сергей Николаевич* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: gaiducovsn@rambler.ru.

*Костюшов Евгений Васильевич* — д.м.н., заслуженный врач РФ, главный врач. МУЗ «Сертоловская центральная городская больница». 188650, Ленинградская область, Сертолово, ул. Школьная, д. 7. E-mail: Sertcgb@rambler.ru.

Учебное пособие. — СПб.: Издание ГПМА, 2004. — 44 с.

5. Демидов В.Н., Адамян Л.В., Хачатрян А.К. Ультразвуковая диагностика эндометриоза II. Внутренний эндометриоз // Ультразвуковая диагностика. — 1996, № 1. — С. 32–42.
6. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Кондриков Н.И. и др. Клиническое значение доплерометрического исследования кровотока в подвздошных, маточных и яичниковых артериях в норме, при миоме и внутреннем эндометриозе тела матки. // Акуш. гин. — 1995. — № 2. — С. 30–35.
7. Atzori E., Tronci C., Sionis L. Transvaginal ultrasound in the diagnosis of diffuse adenomyosis // Gynecol. Obstet. Invest. — 1996. — Vol. 42. — P. 39–41.
8. Kurjak A., Kupesic S. An atlas of transvaginal color Doppler. Second edition // The Parthenon publishing group. New York. London. — 2000. — Vol. 100. — P. 166.

## THE STATE OF THE BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH THE ADENOMYOSIS

*Arutyunyan A. F., Gaidukov S. N., Kostushov Ye. V.*

◆ **Resume.** The purpose of this study was to evaluate the specific features of uterine blood flow during adenomyosis to select appropriate treatment. 59 women were observed, among whom 49 suffered adenomyosis and 10 were healthy. Out of the 49 women in 34 was confirmed adenomyosis II–III degree of postoperative morphological studies, and in 15 patients — first degree adenomyosis after biopsy. In patients with first grade adenomyosis observed low-resistant uterine blood flow. However, in patients with adenomyosis II–III degree — high-resistant blood flow in uterine arteries and in vessels of the myometrium.

◆ **Key words:** adenomyosis; blood flow; ultrasound; Doppler; angiogenesis.

*Arutyunyan Arutyun Felixovich* — MD, PhD, head of Gynecological department. Central City Hospital of Sertovolovo. 7, Shkolnaya St., Sertolovo, 188650, Russia. E-mail: h.harutyunyan76@mail.ru.

*Gaidukov Sergey Nikolaevich* — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: gaiducovsn@rambler.ru.

*Kostushov Yevgeniy Vasilevich* — MD, PhD, Dr Med Sci. Professor, head of Central City Hospital of Sertovolovo. 7, Shkolnaya St., Sertolovo, 188650, Russia. E-mail: Sertcgb@rambler.ru.

© Т.Н. Воронцова<sup>1</sup>,  
М.В. Михайлова<sup>2</sup>,  
Т.В. Смольянинова<sup>1</sup>,  
В.В. Бржеский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Минздрава России;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ ДЦ № 7 (глазной),

Санкт-Петербург

**Резюме.** Авторы анализируют результаты лечения 45 детей с бактериальными конъюнктивитами (87 глаз). Все пациенты были разделены на 3 группы: дети первой группы получали инстилляцию в конъюнктивальную полость глазных капель 0,3%-го офлоксацина (Унифлокс, Unimed Pharma), второй – 0,5%-го левофлоксацина (Офтаквикс, Santen или Сигницеф, Promed Exports), третьей – 0,3%-го цiproфлорксацина (Ципролет, Д-р Редди'с Лабораторис; Цилоксан, Alcon; Ципромед, Promed Exports). Пациенты получали один из указанных выше фторхинолонов по одинаковой схеме: по 1 капле 5 раз в день в течение 7 дней. Больным всех трех групп проводили стандартное обследование: посев содержимого конъюнктивальной полости на микрофлору, биомикроскопию роговицы и конъюнктивы с окрашиванием раствором флюоресцеина-натрия, определение стабильности слезной пленки. Кроме того, пациенты заполняли анкету для оценки переносимости применяемых препаратов. Результаты: при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний конъюнктивы глазные капли, содержащие 0,3%-й офлоксацин, 0,5%-й левофлоксацин и 0,3%-й цiproфлорксацин показали одинаково высокую клиническую эффективность. Переносимость детьми офлоксацина и левофлоксацина оказалась лучше, чем цiproфлорксацина, по субъективным и объективным (токсическое воздействие на роговицу) критериям.

**Ключевые слова:** фторхинолоны; клиническая эффективность; переносимость; дети.

УДК: 617.7+616-053.2

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ НЕКОТОРЫХ СОВРЕМЕННЫХ ФТОРХИНОЛОНОВ В ДЕТСКОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Как известно, в лечении инфекционных заболеваний переднего отдела глаза активно используются фторхинолоны, обладающие широким спектром антибактериальной активности. Действуя на ДНК-гиразу или топоизомеразу IV микроорганизмов, фторхинолоны нарушают спирализацию ДНК бактерий, оказывая выраженный бактерицидный эффект [1, 5, 6]. Современные фторхинолоны не только уничтожают бактерии, но и ингибируют их рост на протяжении 2–6 часов после применения, то есть оказывают еще и постантибиотическое воздействие [5]. Применение антибактериального препарата в виде капель в лечении заболеваний переднего отдела глаза позволяет создавать более высокую концентрацию антимикробного средства непосредственно в инфицированных тканях. Кроме того, при местном применении антибиотиков резистентность к ним микроорганизмов развивается реже [6, 10].

Сообщений о побочном воздействии фторхинолонов, используемых в виде глазных капель, в научной литературе относительно немного. В основном авторы описывают кратковременное раздражение глаза после инстилляций капель, содержащих раствор антибактериального препарата [4, 6, 10]. Однако некоторые исследователи все же указывают на определенную микротоксичность препаратов, связанную с наличием в них консервантов, и не исключают возможности побочного влияния активного действующего вещества на ткани глаза при выраженном нарушении проницаемости роговичного барьера [6]. В частности, оценке кератотоксичности препаратов фторхинолонового ряда было посвящено исследование D. Skelnik и соавт. (2003). Авторы оценивали токсичность пяти фторхинолонов (офлоксацин, цiproфлорксацин, левофлоксацин, гатифлорксацин и моксифлорксацин) по их воздействию на активность клеточной эстеразы эндотелиоцитов роговицы человека в культуре клеток. Наиболее цитотоксичным из апробированных препаратов оказался цiproфлорксацин. Кроме того, многие авторы описывают преципитатоподобные отложения действующего вещества на роговице при длительных систематических инстилляциях норфлоксацина и цiproфлорксацина [2, 3, 7, 9]. Особенно часто этот феномен наблюдается при лечении пациентов с бактериальными кератитами и язвой роговицы. Таким образом, побочные эффекты воздействия антибактериальных препаратов могут отягчать течение заболевания и, соответственно, удлинять сроки лечения.

Кроме того, наличие на фармацевтическом рынке одновременно большого количества фторхинолонов различных поколений закономерно открывает вопрос о сравнении их клинической эффективности.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности и переносимости некоторых современных фторхинолонов 2 и 3 поколения при лечении детей с бактериальным конъюнктивитом.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 45 детей (87 глаз) с бактериальным конъюнктивитом в возрасте от 7 до 18 лет. Из них у 22 пациентов диагностирован острый конъюнктивит (42 глаза), у 23 (45 глаз) — хронический.

Таблица 1

Характеристика обследованных больных

Нозологическая форма	Сравниваемые фторхинолоны					
	0,3%-й офлоксацин		0,5%-й левофлоксацин		0,3%-й ципрофлоксацин	
	Число больных	Число глаз	Число больных	Число глаз	Число больных	Число глаз
Конъюнктивит:	16	30	14	28	15	29
острое течение	7	13	7	14	8	15
хроническое течение	9	17	7	14	7	14

Все пациенты были разделены на 3 группы: дети первой группы получали инстилляцию в конъюнктивальную полость глазных капель 0,3%-го офлоксацина (Унифлокс, Unimed Pharma), второй — 0,5%-го левофлоксацина (Офтаквикс, Santen или Сигницеф, Promed Exports), третьей — 0,3%-го ципрофлоксацина (Ципролет, Д-р Редди'с Лабораторис; Цилоксан, Alcon; Ципромед, Promed Exports). Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту и клиническому течению заболевания (табл. 1).

Пациенты получали один из указанных выше фторхинолонов по одинаковой схеме: по 1 капле 5 раз в день в течение 7 дней.

До начала и в конце курса терапии больным всех трех групп проводили стандартное обследование: посев содержимого конъюнктивальной полости на микрофлору, биомикроскопию роговицы и конъюнктивы с окрашиванием раствором флюоресцеина-натрия, определение стабильности слезной пленки. Кроме того, дети старшего возраста или родители младших детей заполняли анкету в целях оценки переносимости применяемых препаратов.

Клинические симптомы воспаления оценивали по четырехбалльной шкале: 0 — отсутствие признака, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — сильная выра-

женность признака. Критериями эффективности лечения служили сроки клинического выздоровления (исчезновение субъективных ощущений, отсутствие отека и гиперемии конъюнктивы, отсутствие отделяемого) и эрадикации возбудителя из конъюнктивальной полости.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Начиная со вторых суток от начала лечения, у детей всех трех групп отмечена тенденция к уменьшению воспалительной реакции конъюнктивы. При этом гиперемия и отек конъюнктивы исчезли практически полностью на  $5,0 \pm 1,1$  сутки, а отделяемое — на  $3,2 \pm 1,4$  сутки терапии (рис. 1, 2). Полное клиническое выздоровление на фоне применения офлоксацина, левофлоксацина и ципрофлоксацина у детей с конъюнктивитом наступило, в среднем, на  $5,70 \pm 0,22$  день лечения.

На фоне систематических инстилляций офлоксацина и левофлоксацина роговица пациентов оставалась интактной. В то же время после недельного курса терапии ципрофлоксацином у двух больных (2 глаза; 6,9%) при биомикроскопии были обнаружены точечные дефекты эпителия роговицы, прокрашивающиеся раствором флюоресцеина-натрия. Кроме того, у одного ребенка (1 глаз; 3,4%) на фоне

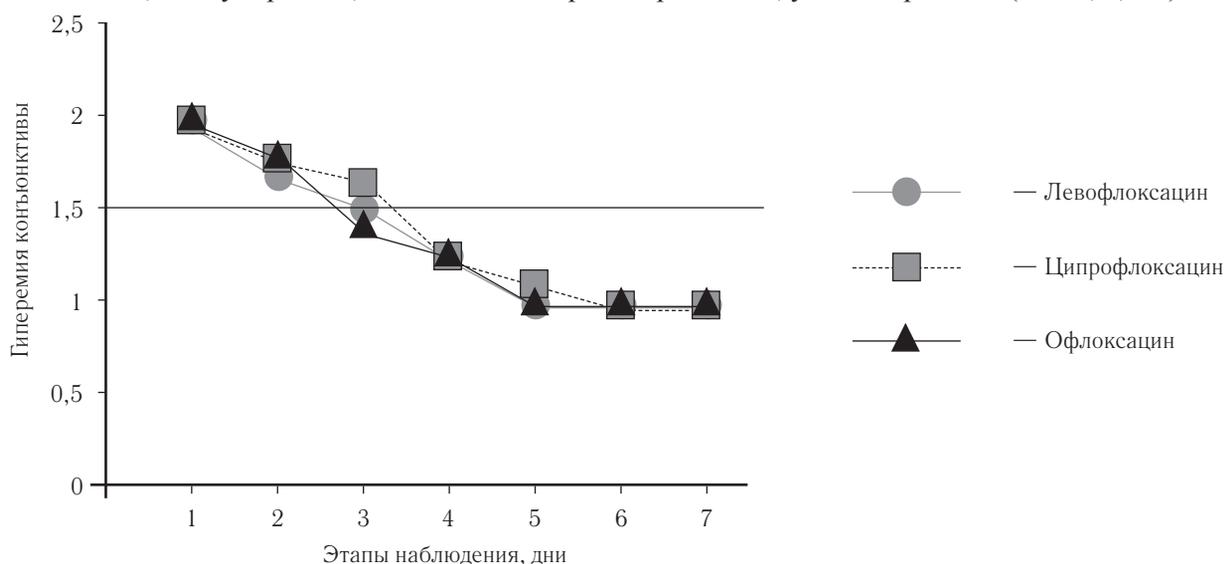


Рис. 1. Динамика выраженности гиперемии конъюнктивы на фоне терапии различными фторхинолонами

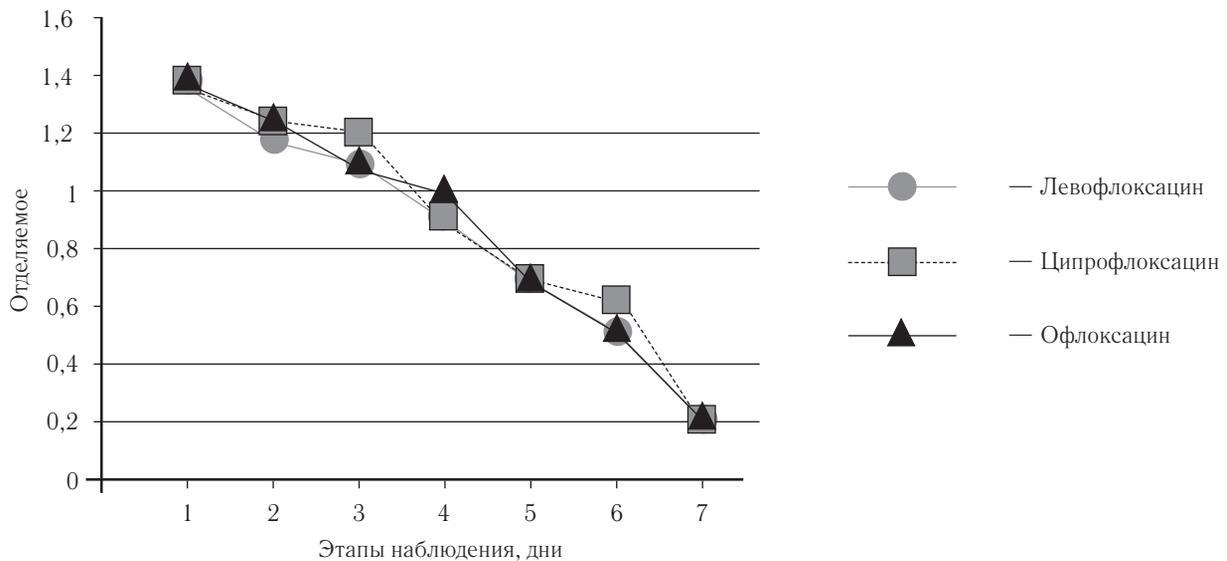


Рис. 2. Динамика выраженности отделяемого из конъюнктивальной полости на фоне терапии различными фторхинолонами

Таблица 2

Частота выявления кератопатии на фоне терапии различными фторхинолонами

Сравниваемые фторхинолоны	Дефекты эпителия роговицы					
	Точечные				Обширные	
	Единичные		Множественные			
	N	%	N	%	N	%
Офлоксацин 0,3%	0	0	0	0	0	0
Левифлоксацин 0,5%	0	0	0	0	0	0
Ципрофлоксацин 0,3%	2	6,9	1	3,4	0	0

инстилляций ципрофлоксацина появился выраженный отек век, сопровождающийся сильным зудом. При осмотре были обнаружены множественные мелкие дефекты эпителия роговицы.

Еще до назначения антибактериальной терапии у всех больных на фоне воспалительных заболеваний переднего отдела глаза был диагностирован транзиторный синдром «сухого глаза» (табл. 3). После завершения курса терапии офлоксацином и левифлоксацином показатели пробы по M. S. Norm улучши-

лись с  $7,63 \pm 0,78$  с. до  $10,28 \pm 0,81$  с. и с  $7,98 \pm 0,82$  с. до  $10,21 \pm 0,68$  с., соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе больных, получающих ципрофлоксацин, показатели стабильности слезной пленки за время терапии, напротив, уменьшились ( $p < 0,01$ ).

До начала терапии фторхинолонами в 68,9% случаев в посевах из конъюнктивальной полости был обнаружен эпидермальный стафилококк, в 9,3% — золотистый стафилококк, в 16,1% — зеленящий стрептококк. Только у 5,7% больных посев оказался стерильным.

Таблица 3

Показатели стабильности прероговичной слезной пленки на фоне терапии различными фторхинолонами

Сравниваемые фторхинолоны	Проба по M.S.Norm, с.		P
	До лечения	После лечения	
Офлоксацин	$7,63 \pm 0,78$	$10,28 \pm 0,81$	$p < 0,05$
Левифлоксацин	$7,98 \pm 0,82$	$10,21 \pm 0,68$	$p < 0,05$
Ципрофлоксацин	$8,38 \pm 0,66$	$6,01 \pm 0,68$	$p < 0,01$

Таблица 4

Результаты высеваания микрофлоры из конъюнктивальной полости до и после терапии различными фторхинолонами

Сравниваемые фторхинолоны	Обнаруженный микроорганизм	Количество положительных посевов до лечения	Количество положительных посевов после лечения
Офлоксацин	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	19	1
	<i>Streptococcus viridans</i>	6	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	0
Левифлоксацин	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	21	1
	<i>Streptococcus viridans</i>	3	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0
Ципрофлоксацин	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	1
	<i>Streptococcus viridans</i>	5	0
	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0

Таблица 5

Динамика эрадикации микрофлоры конъюнктивальной полости после инстилляций различных фторхинолонов

Сравниваемые фторхинолоны	Частота выявления микроорганизмов в посеве из конъюнктивальной полости, %	
	До лечения	После курса терапии
Офлоксацин 0,3 %	96,6	5,2
Левифлоксацин 0,5 %	92,8	4,8
Ципрофлоксацин 0,3%	93,1	5,0

После проведения курса антибактериальной терапии зеленающий стрептококк и золотистый стафилококк полностью исчезли из конъюнктивальной полости во всех сравниваемых группах. В повторных посевах были обнаружены лишь единичные колонии эпидермального стафилококка, что свидетельствует о высокой антимикробной активности всех исследованных препаратов при применении их в течение недели (табл. 4).

При этом частота эрадикации микроорганизмов оказалась максимальной среди пациентов, использующих левифлоксацин (повторное высеивание 4,8%), и практически одинаковой в группах больных, пролеченных офлоксацином и ципрофлоксацином (табл. 5).

По результатам анкетирования больных на фоне проведения антибактериальной терапии фторхинолонами, дети чаще всего предъявляли жалобы на дискомфорт, боль или жжение после закапывания капель, слезотечение и покраснение глаз (табл. 6). Все указанные жалобы сохранялись короткое время после закапывания препаратов, однако при этом на-

блюдались чаще и были более выражены в группе пациентов, получающих терапию ципрофлоксацином.

Следует отметить, что ни в одном случае применения фторхинолонов не было отмечено аллергических реакций общего характера.

## ВЫВОДЫ

1. При лечении инфекционно-воспалительных заболеваний конъюнктивы глазные капли, содержащие 0,3%-й офлоксацин, 0,5%-й левифлоксацин и 0,3%-й ципрофлоксацин, показали одинаково высокую клиническую эффективность.
2. Переносимость детьми офлоксацина и левифлоксацина оказалась лучше, чем ципрофлоксацина, по субъективным и объективным (токсическое воздействие на роговицу) критериям.
3. Препарат 0,3%-го офлоксацина Унифлокс может быть рекомендован для широкой детской офтальмологической практики при лечении инфекционных заболеваний переднего отдела глазного яблока. Препарат экономически выгоден и разрешен к применению в педиатрии с 1 года.

Таблица 6

Основные жалобы больных на фоне терапии различными фторхинолонами

Перечень жалоб	0,3%-й офлоксацин		0,5%-й левифлоксацин		0,3%-й ципрофлоксацин	
	n	%	n	%	N	%
Дискомфорт, боль после закапывания	1	3,3	1	3,4	4	14,2
Жжение	1	3,3	1	3,4	6	21,4
Слезотечение	0	-	0	-	5	17,8
Покраснение глаз	0	-	0	-	3	10,7

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bertino J. Impact of antibiotic resistance in the management of ocular infections: the role of current and future antibiotics. // Clin. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 3. – P. 507–521.
2. Castillo A., Benitez del Castillo J.M., Toledano N. et al. Deposits of topical norfloxacin in the treatment of bacterial keratitis. // Cornea. – 1997. – Vol. 16, N 4. – P. 420.
3. Eijferman R.A., Snyder J.P., Nordquist R.E. Ciprofloxacin microprecipitates and macroprecipitates in the human corneal epithelium. // J. Cataract. Refract. Surg. – 2001. – Vol. 27, N 10. – P.1701–1702.
4. Hwang D.G., Schanzlin D.J., Rotberg M.H. et al. A phase III, placebo controlled clinical trial of 0,5% Levofloxacin Ophthalmic Solution for the treatment of bacterial conjunctivitis. // Brit.J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – P. 1004–1009.
5. Neu H.C. Microbiologic aspects of fluoroquinolones. // Amer.J. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 112, N 4. – P. 15–24.
6. Ogawa G., Hyndiuk R. The fluoroquinolones: New antibiotics in ophthalmology. // Int. Ophthalmol. Clin. – 1993. – Vol. 33. – P. 59–68.
7. Patwardhan A., Khan M. Topical ciprofloxacin can delay recovery from viral ocular surface infections. // J. R. Soc. Med. – 2005. – Vol. 98. – P.274–275.
8. Skelnik D.L., Clark L.A., Bezwada P. Effect of drug concentration and exposure time of levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin on human corneal endothelial cells and keratocytes. Paper presented at ARVO Annual Meeting: May 4–9, 2003. Ft. Lauderdale Convention Center.
9. Wilhelmus K.R., Abshire R.L. Corneal ciprofloxacin precipitation during bacterial keratitis. // Amer.J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 136, N 6. – P. 1032–1037.
10. Watanabe R., Nakazawa T., Yokokura S. Fluoroquinolone antibacterial eye drop: effects on normal corneal epithelium, stroma and endothelium. // Clin. Ophthalmol. – 2010. – Vol. 4. – P. 1181–1187.

#### THE COMPARATIVE EFFICACY AND TOLERABILITY OF THE LATEST FLUOROQUINOLONES IN PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY

Vorontsova T.N., Mikhailova M.V., Smoljaninova T.V., Brzheshkiy V.V.

◆ **Resume.** The authors analyze the results of treatment of 45 children with bacterial conjunctivitis (87 eyes). All patients were divided into 3 groups: children of the first group received instillations of 0.3% ofloxacin (Uniflox, Unimed Pharma), the second – 0.5% levofloxacin (Oftaquin, Santen or Signizef, Promed Exports), the third – 0.3% ciprofloxacin (Ciprolet, Dr Reddy's Laboratories; Cilloxan, Alcon; Cipromed, Promed Exports). The patients received one of the above-mentioned fluoroquinolones 1 drop to each eye 5 times a day during 7 days. All patients were examined: plating of conjunctival cavity content, biomicroscopy of cornea and conjunctiva, staining of cornea and conjunctiva with fluorescein, measurement of tear film stability. All patients filled the questionnaire to estimate the tolerability of drugs. Results: eye drops containing 0.3% ofloxacin, 0.5% levofloxacin and 0.3% ciprofloxacin showed equally high clinical effectiveness. The tolerability of ofloxacin and levofloxacin drops was higher than ciprofloxacin according to subjective and objective (toxic effect to cornea) criteria.

◆ **Key words:** fluoroquinolones; clinical effectiveness; tolerance; children.

#### ◆ Информация об авторах

Воронцова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vorontsoff@bk.ru.

Михайлова Мария Витальевна – врач, детское отделение. СПб ГБУЗ ДЦ № 7 (глазной). 191028, Санкт-Петербург, ул. Моховая? д. 38. E-mail: mikhailov@yandex.ru.

Смольянинова Татьяна Вячеславовна – зав. бактериологической лабораторией. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Da.sm@mail.ru.

Бржешкий Владимир Всеволодович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vbrzh@yandex.ru.

Vorontsova Tatiana Nikolaevna – MD, PhD, Associate Professor Department of Ophthalmology with clinical pharmacology course. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vorontsoff@bk.ru.

Mikhailova Maria Vitalievna – MD, Ophthalmologist. State Center N 7 (ophthalmological). 38, Mokhovaya St., St. Petersburg, 191028, Russia. E-mail: mikhailov@yandex.ru.

Smoljaninova Tatiana Vyacheslavovna – head of bacteriological laboratory. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Da.sm@mail.ru.

Brzheshkiy Vladimir Vsevolodovich – MD, PhD, Professor, head of Department of Ophthalmology with clinical pharmacology course. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vbrzh@yandex.ru.

© Ю. И. Стернин<sup>1</sup>, И. Б. Михайлов<sup>2</sup>**СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И. И. Мечникова;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

**Резюме.** Одним из перспективных методов лечения в педиатрической практике является системная энзимотерапия. Представлен механизм действия препаратов системной энзимотерапии (вобэнзим), его влияние на воспалительный процесс, систему иммунитета, сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз. Отдельно рассматриваются вопросы взаимодействия Вобэнзима и антибиотиков, а также клинические исследования при ряде заболеваний в педиатрии.

**Ключевые слова:** системная энзимотерапия; Вобэнзим.

На современном этапе развития медицинской науки и практики отмечается тенденция к росту заболеваемости детей разных возрастных групп. Это обусловлено усилением негативных влияний комплекса экзо- и эндогенных патогенных факторов, высоким уровнем стрессовых воздействий, широким и, зачастую, не всегда оправданным назначением многокомпонентных схем лечения, агрессивных по отношению к организму больного, что в совокупности и приводит к снижению резистентности детского организма.

Очевидной проблемой педиатрии является, в частности, назначение антибактериальных препаратов. Применение антибиотиков часто сопровождается развитием нежелательных эффектов, таких как аллергические реакции, угнетение иммунитета, появление микрофлоры, устойчивой к антибиотикам, а также частое развитие явлений дисбиоза кишечника. При подобном многокомпонентном лечении возникает необходимость проведения превентивных мероприятий для устранения или уменьшения нежелательных эффектов, ограничения негативного влияния на органы и системы.

В связи с этим крайне актуальным для оптимизации традиционных методов лечения видится поиск качественно новых подходов, обеспечивающих влияние на основные патогенетические звенья заболевания, обладающих высокой эффективностью и безопасностью при минимальном уровне нежелательных эффектов, способных предупреждать или устранять побочные эффекты базисной терапии, снижать медикаментозную нагрузку на детский организм.

Любой патологический процесс на мембранно-клеточном уровне характеризуется нарушением функционирования всех энзимных систем и рецепторного аппарата, следствием чего являются различные изменения его чувствительности (ингибирование, неадекватная гиперактивация, парадоксальная реакция). И это относится не только к эндогенным физиологическим индукторам (гормоны, ферменты, другие биологически активные субстанции, включая токсические метаболиты), но и к известным экзогенным ксенобиотикам (микробные и вирусные агенты, ассоциации, первичные и вторичные токсические продукты). Вполне естественно, что эти расстройства негативно сказываются на функционировании общей системы гомеостаза больного организма. Отсюда вытекают свойственные всем патологическим процессам вторичные эндокринные, иммунохимические, иммунологические и метаболические сдвиги, сопровождающиеся вторичными изменениями продукции гормонов, ферментов, иммуноглобулинов, цитокинов, других биологически активных веществ, нарушением функционирования системы фагоцитоза и др. расстройствами, замыкающими порочный круг патогенетических механизмов и требующими соответствующей дополнительной коррекции.

Степень выраженности указанных расстройств прямо связана с индивидуальной тяжестью любого заболевания, а сами нарушения во многом обуславливают известные трудности терапии профильных больных с развитием у них вторичных аллергических и токсических реакций (в рамках «лекарственной болезни»), формированием различных форм фармакорезистентности, затяжного течения и хронизации заболеваний.

УДК: 615.03:615.3-08+616-053.5/-7

Таблица 1

Состав препарата Вобэнзим

Вещество	Вобэнзим
Бромелаин	225 F.I.P-Ед*
Папаин	90 F.I.P-Ед
Трипсин	360 F.I.P-Ед
Химотрипсин	300 F.I.P-Ед
Панкреатин	345 P.E.P-Ед**
Амилаза	50 F.I.P-Ед
Липаза	34 F.I.P-Ед
Рутин	50 мг

Примечание: \* – F.I.P-Ед – единицы Federation International Pharmaceutical; \*\* – прот. Евр. Фарм.-Ед.; протеолитические единицы Европейской Фармакопеи

Использование ферментных (энзимных) препаратов уже давно является стандартным методом лечения во многих областях медицины. Особое место в этом перечне занимают перорально применяемые системные комбинации энзимов, обладающие широким спектром неспецифических воздействий на организм (системных и местных) и удовлетворяющие основным терапевтическим принципам: клинически доказанная высокая эффективность и безопасность лечения при хорошей переносимости, а также совместимость с различными лекарственными препаратами. Системная энзимотерапия (СЭТ) представляет собой дополнительный или самостоятельный метод лечения и профилактики заболеваний с помощью специально подобранной комбинации энзимов растительного и животного происхождения, которые оказывают влияние на ключевые физиологические и патологические процессы в организме.

В педиатрической практике используется сертифицированный комбинированный препарат Вобэнзим, состав и действие отдельных компонентов которого приведены в таблицах 1 и 2.

Ферменты, входящие в состав препаратов СЭТ, всасываются в тонком кишечнике. Механизм резорбции макромолекул включает резорбцию через окончания микроворсин, эндоцитоз через энтероциты и мембранозные М-клетки на поверхности пейеровых бляшек, а также транспорт с помощью мигрирующих лимфоцитов. В исследованиях *in vivo* подтверждена возможность абсорбции из кишечника меченых изотопами  $^{14}\text{C}$ - и  $^3\text{H}$ -гидролаз Воб-

энзима, вводимых через желудочный зонд экспериментальным животным. Через интервал времени от 45 минут до 2 часов максимальный уровень радиоактивных изотопов определялся в периферической крови, и только спустя 24 часа этот показатель возвращался к норме [12].

В процессе резорбции энзимы связываются с антипротеазами (главным образом, с  $\alpha_2$ -макроглобулином). Связь между  $\alpha_2$ -макроглобулином ( $\alpha_2$ -М) и протеолитическими ферментами является обратимой. Ферменты располагаются внутри  $\alpha_2$ -М, сохраняя при этом свою каталитическую активность и пространственную ориентацию по отношению к своему субстрату. Энзимы, находясь в таком комплексе, оказываются защищенными от распознавания гуморальными и клеточными компонентами иммунной системы. Поэтому, даже при длительном приеме, они не проявляют антигенных свойств. В результате взаимодействия с протеиназами «медленная» форма  $\alpha_2$ -М превращается в «быструю», что ведет к образованию биологически активной молекулы, опосредующей влияние поступающих протеиназ на тонкие биохимические процессы в организме [3, 14, 15]. Одновременно с этим комплекс  $\alpha_2$ -М-протеиназа приобретает дополнительные способности к связыванию с цитокинами и гормонами.

Таким образом, именно комплексу  $\alpha_2$ -М-протеиназа принадлежит важнейшая роль в реализации эффектов СЭТ. Комплексы протеаза-антипротеаза обладают важными регулирующими свойствами: они способны накапливаться в очагах воспалений,

Таблица 2

Особенности действия отдельных энзимов в комбинатах

Фермент	Уменьшение отека	Тромболиз	Фибринолиз	Расщепление ЦИК	Модуляция рецепторов	Клеточная активность
Бромелаин	+++	+	+	+	+	+
Папаин	+	+	-	+++	+	+
Трипсин	+	+	+++	-	+	+
Химотрипсин	-	+	+++	+	+	+

травм (их проникновение возможно благодаря повышенной проницаемости мелких сосудов в этих местах), в иммунологически активных зонах и других патологически измененных тканях. Под влиянием различных физических и химических факторов здесь происходит расщепление части комплексов, и освободившиеся протеиназы могут проявить свою протеолитическую активность.

Находящиеся в кровеносном русле свободные или связанные с антипротеазами энзимы фагоцитируются клетками системы мононуклеарных фагоцитов либо подвергаются распаду до аминокислот и элиминируются естественным путем. Нерезорбированные активные компоненты препарата Вобэнзим продолжают движение по кишечнику и включаются в процесс пищеварения.

В настоящее время доказано, что под действием компонентов Вобэнзима снижается активность воспалительных процессов и модулируются защитные реакции организма, что способствует физиологическому течению воспаления на всех его стадиях. При непосредственном участии энзимов снижается выраженность медиаторной атаки в зоне воспаления и повреждения тканей, под влиянием рутин стабилизируется проницаемость сосудистой стенки, что обеспечивает восстановление микроциркуляции, ликвидации отека, а также препятствует экстравазации плазмы и форменных элементов крови. Препараты СЭТ уменьшают инфильтрацию плазматическими белками интерстиция и увеличивают элиминацию белкового детрита и фибрина из зоны воспаления, что ведет к облегчению утилизации продуктов воспаления и улучшает снабжение тканей кислородом и питательными веществами.

Энзимы, входящие в состав Вобэнзима, повышают фагоцитарную и цитотоксическую активность иммунцитов (моноцитов/макрофагов, НК-клеток, Т-лимфоцитов). На этом фоне происходит регуляция продукции цитокинов, необходимых для адекватного воспалительного ответа: в случае сниженной концентрации IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 и др. цитокинов их содержание увеличивается, при гиперпродукции — снижается. Наряду с этим, протеиназы могут подавлять экспрессию цитокиновых рецепторов, осуществлять их «отщепление» от клеток, а также снижать активность адгезивных молекул. Процесс физиологического отщепления и резорбции выполнивших свою функцию рецепторов («shedding») регулируется активностью локальной и/или системной протеолитической (сывороточной) системы. В отличие от иммунных регуляторных систем, активация которых происходит только при определенных условиях, протеолитическая сывороточная активность является постоянно функциони-

рующей неспецифической регуляторной системой, реагирующей на любые отклонения в гомеостазе и способствующей поддержанию иммунного баланса в организме [3, 4].

Протеиназы способны выводить патогенные иммунные комплексы, которые в повышенных концентрациях блокируют функции фагоцитов, расщепляют циркулирующие и фиксированные в тканях иммунные комплексы, а также тормозят их продукцию. Следовательно, препараты системной энзимотерапии обладают иммунорегулирующим действием на различных уровнях иммунной системы [16].

Вторичное анальгетическое действие энзимов проявляется путем прямого протеолиза медиаторов воспаления и косвенного влияния в виде уменьшения онкотического давления, отека тканей, сдавления нервных окончаний и устранения ишемии за счет нормализации микроциркуляции. Энзимные препараты способствуют физиологическому течению воспалительного процесса, предотвращая развитие хронических рецидивирующих воспалительных процессов, нередко индуцирующих последующее развитие аутоиммунных заболеваний.

Применение композитов системных энзимов способствует фибринолизу, благодаря активации плазминогена, который содействует деполимеризации, изменению качества фибрина и растворению микротромбов. Также энзимы влияют на клетки крови — снижают агрегационную способность тромбоцитов и повышают эластичность эритроцитов.

Способность энзимов повышать концентрацию антибиотиков в крови, облегчать их проникновение в ткани и повышать эффективность базисной терапии известна уже много лет. Так, было установлено, что при включении в комплекс терапии большим препаратом Вобэнзим концентрация различных антибиотиков в крови возрастала от 7% до 40% (рис. 1) [13].

Повышение концентрации антибиотиков в плазме крови (Barsom et al.)

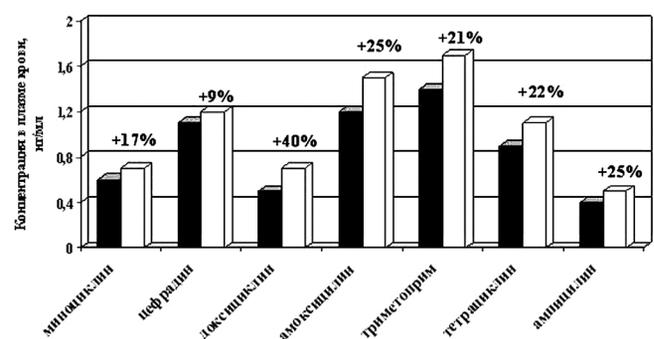


Рис. 1. Концентрация антибиотиков в крови в группах больных, принимавших и не принимавших Вобэнзим (S. Barsom et al., 1982)

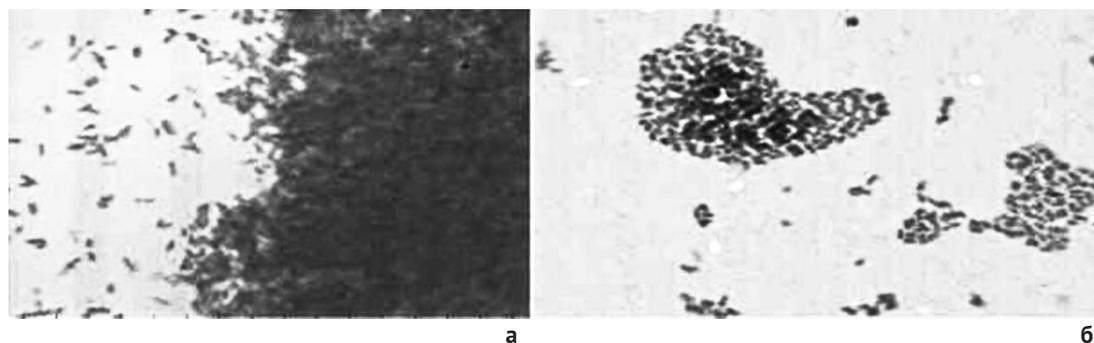


Рис. 2. Биопленка (*E.coli* ATCC 25922): а – контроль; б – биопленка в присутствии Вобэнзима

При применении полиферментного препарата Вобэнзим терапевтическая эффективность антибиотиков возрастает в значительно большей степени, чем при использовании отдельных протеолитических ферментов. Описано влияние энзимов, входящих в препараты СЭТ, на формирование так называемых бактериальных биопленок грамположительных и грамотрицательных бактерий. Кооперация бактерий приводит к формированию различных типов микробных сообществ и, в частности, биопленок, общим свойством которых является их относительная изолированность от внешней среды, что делает бактерии, входящие в состав биопленок, менее доступными для действия различных внешних факторов, включая антибиотики. Ферменты угнетают образование биопленок и потенцируют действие антибиотиков на бактерии, находящиеся в составе уже сформировавшихся сообществ. Внесение Вобэнзима приводит к изменению формирования биопленок микроорганизмов штамма *E. coli* (рис. 2 а, б) [10].

Изучение числа жизнеспособных бактерий, растущих диффузно (планктонный рост), показало, что в присутствии только антибиотика оно уменьшается примерно в 100 раз, а при действии совместно с ферментами в 1000 раз.

Следовательно, композиты ферментов способствуют снижению выживаемости бактерий в присутствии антибиотика. Для различных штаммов и бактерий, изолированных от больных, были получены результаты, имеющие ряд характерных признаков. Общим оказалось снижение выживаемости бактерий в биопленках в присутствии антибиотиков и ферментов, взятых в концентрациях, когда они по отдельности почти не изменяли числа КОЕ в сообществе. Этот эффект зарегистрирован как у грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. В присутствии Вобэнзима число КОЕ в биопленках при действии различных антибиотиков снижалось от 2 до 10 раз [10].

Таким образом, ферменты СЭТ в физиологических концентрациях могут не только частично угнетать образование микробных биопленок, но и уси-

ливать действие на них различных, неродственных антибиотиков. Такое действие имеет важное практическое значение, поскольку в организме человека к моменту появления симптомов заболеваний бактерии всегда уже проходят стадию колонизации и находятся в составе различных моно- и смешанных микробных сообществ, отграниченных от внешней среды. Также сочетанное применение антибактериальных препаратов с Вобэнзимом не только повышает эффективность антибиотиков, но и снижает их токсичность и частоту побочных действий, включая дисбактериоз. В этой связи СЭТ может рассматриваться как важный компонент бустер-терапии (терапии усиления) и сервис-терапии (терапии сопровождения), используемой довольно широко в клинической практике.

Основными механизмами интегрального клинического потенцированного действия этиотропных препаратов (бустер-эффекты) являются [9]:

- совершенствование условий доставки этиотропных препаратов к очагу воспаления за счет конкурентного взаимодействия с транспортными белками крови и увеличения проницаемости мембран;
- повышение доступности рецепторного аппарата клетки-носителя возбудителя и самого инфекционного агента, что особенно важно для противовирусных средств;
- повышение степени проницаемости биопленок микробных колоний для антибактериальных препаратов;
- создание условий для усиления действия антибиотиков за счет снижения кислотности среды в очаге воспаления, особенно в полостях;
- способность повышать концентрацию антибактериальных лекарственных средств.

В последние годы выявлено еще одно немаловажное свойство препарата: Вобэнзим обеспечивает блокаду плазмидной передачи и способности к мобилизации бактерий к выработке антибиотикоустойчивости [11].

К сервис-эффектам полиэнзимных препаратов относят уменьшение выраженности нежелательных воздействий этиотропных лекарственных средств (подавление иммунитета, аллергизация, дисбактериоз и др.), а также гепатопротекцию, снижение токсического действия химиопрепаратов и уменьшение диспептических явлений [9]. Комплекс эффектов СЭТ, оптимизирующих этиотропную терапию, имеет большое практическое значение, поскольку к моменту появления клинических симптомов заболевания патогенные бактерии в организме человека уже проходят стадию колонизации и находятся в составе моно- и микст-микробных сообществ, отграниченных биопленками от окружающих тканей.

Применение препаратов СЭТ высокоэффективно при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, аллергических заболеваний, бронхиальной астмы, при сочетанной патологии гепатобилиарной, пищеварительной и мочевыделительной систем, в детской хирургической практике и при ряде других патологических состояний.

Целесообразность применения системной энзимотерапии в пульмонологической практике диктуется ее противовоспалительным и противоотечным действием, способностью протеолитических энзимов оказывать иммуномодулирующее действие и положительно влиять на систему гомеостаза. Важными для лечения бронхолегочных заболеваний являются наблюдающиеся на фоне приема Вобэнзима усиление фагоцитарной активности макрофагов, элиминация иммунных комплексов, нормализация работы системы комплемента и концентрации сывороточных интерферонов. Все это определяет целесообразность назначения СЭТ детям с обструктивным бронхитом.

Клинико-лабораторные эффекты включения Вобэнзима в комплексную терапию 98 детей 5–14 лет, страдающих обструктивным бронхитом, оценивались при наблюдении в динамике. Продолжительность курса СЭТ составляла от 1,5 до 2 недель. В группе детей, принимавших препарат, наблюдалось более быстрое купирование основных клинических симптомов болезни: быстрее исчезала одышка, раньше уменьшалось количество хрипов в легких, число приступов удушья или кашля с затрудненным дыханием. При этом отмечалась выраженная антигистаминовая и антисеротониновая активность — значительное снижение серотонинсинтезирующих ферментов и гистаминсинтезирующих ферментов (в 4,2 и 3,3 раза соответственно, что приближалось к показателям здоровых детей), восстановление активности моноаминоксидазы и гистаминазы.

Кроме того, было выявлено восстановление функции коры надпочечников и пластичности механизмов адаптации, что подтверждалось нарастанием уровня 11-оксикетостероидов и нормализацией уровня катехоламинов. По мнению авторов, включение Вобэнзима в комплексную терапию обструктивного бронхита приводит к быстрой и полной нормализации гормонально-медиаторного звена, что позволяет рекомендовать СЭТ для оптимизации лечения данной патологии [7].

Одной из актуальных медицинских проблем педиатрии являются частые респираторные заболевания, нередко имеющие длительное течение. Повторные эпизоды респираторных заболеваний приводят к изменению реактивности организма, дальнейшему снижению функциональной активности иммунитета, усилению сенсибилизации и срыву компенсаторно-адаптационных механизмов, что в совокупности может явиться предпосылкой формирования хронических аллергических и воспалительных процессов в органах дыхания.

Исходя из значимости иммунологических нарушений у больных из группы ЧДБ, в программы лечения таких детей, наряду с этиотропными и симптоматическими средствами, включают иммунореабилитационные средства и методы. Перманентно текущий воспалительный процесс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями связан не только с новым инфицированием, но и с тем, что вирусная и бактериальная инфекции могут персистировать вследствие селективного дефекта иммунологической защиты, что требует применения методов лечения, направленных на снижение адгезивных способностей возбудителя. Системная энзимотерапия показана для лечения детей из группы ЧДБ, так как позволяет предотвратить развитие хронизации воспалительного процесса и оказывает иммуномодулирующее действие. Вобэнзим у детей, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями, может применяться как в составе комплексной терапии, так и самостоятельно как профилактическое средство.

Высокая эффективность СЭТ была показана при сравнении результатов лечения 53 детей из группы ЧДБ в возрасте от 5 до 9 лет с ОРВИ, протекающими с вторичными бактериальными осложнениями, 30 из которых (основная группа) получали Вобэнзим в сочетании с антибактериальной терапией, а 23 ребенка (группа контроля) получали только антибактериальную и симптоматическую терапию [2].

Было показано, что терапия с включением Вобэнзима способствует более быстрому купированию лихорадки, интоксикационного синдрома (недомогания, снижения аппетита и физической ак-

тивности, слабости), явлений ринита, тонзиллита, фарингита, отита, в сравнении с группой контроля. В группе пациентов, получавших терапию Вобэнзимом, полное выздоровление при выписке отмечалось у 7 (41,2%) больных, улучшение у 10 (58,8%), клинический эффект был отличным у 9 (53%) больных, у 8 (47%) — хорошим. На фоне терапии Вобэнзимом отмечено уменьшение колонизации *Streptococcus* spp. (эрадикация 23%), *Nocardia* (эрадикация 19%), *Nocardia asteroides* (эрадикация 29%) и увеличение содержания нормофлоры, что подтверждает целесообразность назначения препаратов системной энзимотерапии у детей из группы ЧДБ при ОРВИ с вторичными бактериальными осложнениями.

В ретроспективном мультицентровом исследовании Вобэнзим назначался 346 детям в возрасте от 5 до 18 лет с рецидивирующими воспалительными заболеваниями дыхательных путей (РВЗДП), с частотой рецидивов от 3 до 11 случаев в год [1]. Вобэнзим назначался в рекомендуемой суточной дозе 1 таблетка на каждые 6 кг веса ребенка. Средняя продолжительность лечения составила в среднем 13,6 недели. Показатели эффективности включения СЭТ в терапию детей с РВЗДП оценивалась как для группы в целом, так и отдельно у тех, кто имел высокую частоту рецидивирования от 5 до 11 эпизодов в год.

У всех детей в результате применения СЭТ наблюдалось статистически значимое снижение частоты рецидивирования и более чем в три раза снизилась потребность в проведении курсов антибактериальной терапии [5, 8].

При сравнении эффективности терапии в трех возрастных группах: 3–6, 7–10 и 11–18 лет — было установлено, что указанные выше закономерности прослеживались во всех возрастных категориях больных.

Результаты лечения детей с РВЗДП, получавших Вобэнзим (346 чел), сравнивали с результатами терапии в группе детей (122 ребенка), получавших бактериальные иммуномодуляторы (БИМ). Было показано достоверное снижение среднего количества эпизодов воспаления дыхательных путей в год с  $5,3 \pm 1,7$  до  $2,2 \pm 1,9$  ( $p < 0,001$ ) в группе детей, получавших Вобэнзим, тогда как в группе детей, получавших БИМ, данный показатель снизился до  $3,4 \pm 1,6$ . Уменьшение количества курсов антибиотикотерапии также существенно отличалось: в группе детей, получавших Вобэнзим, потребность в антибактериальной терапии снизилась на 68%, а в группе получавших БИМ — только на 35%. Снижение исследуемых показателей находилось на одном уровне статистической значимости для отдельных заболеваний (ларингиты, бронхиты, си-

нуситы и др.), как в группах с различной частотой заболеваний (3–4 и 5–11 случаев в год), так и в группах, сформированных в зависимости от возраста. Кроме того, включение Вобэнзима в терапию детей из группы ЧДБ привело к положительным иммунологическим сдвигам: повышение содержания Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD3+ рецептор, в меньшей степени CD4+, нормализация субклеточных соотношений основных иммунорегуляторных клеток, интенсификация процессов межклеточной кооперации, рост микробицидной активности нейтрофилов.

Следует отметить, что курс системной энзимотерапии при ОРЗ/ОРВИ проводится в течение всего острого периода заболевания, а при приеме антибактериальных средств — дополнительно в течение 2 недель после окончания антибиотикотерапии для укрепления иммунитета и восстановления биоценоза кишечника.

Включение Вобэнзима в течение месяца в комплексное лечение 70 детей со среднетяжелым течением бронхиальной астмы (БА) и сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности привело к значительному улучшению клинико-функциональных параметров и показателей иммунного статуса [7].

При наблюдении в течение года отмечено достоверное уменьшение клинических проявлений инфекционного синдрома — снижение количества острых инфекций в год с 9,4 до 7,4 ( $p < 0,05$ ) у детей с хорошим контролем над течением БА (I группа) и с 12,3 до 8,1 ( $p < 0,05$ ) у детей с более тяжелым течением БА (II группа). Выявлено уменьшение продолжительности обострения бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ в 1,3–1,8 раза. После лечения происходил позитивный сдвиг микробного пейзажа в сторону преобладания нормальной микрофлоры слизистой носоглотки.

Достигнутый контроль над течением заболевания сохранялся и после отмены Вобэнзима в течение всего периода наблюдения (6 месяцев) — уменьшалась в 4 раза частота и выраженность дневных и ночных симптомов БА, выраженность бронхообструктивного синдрома, что позволило сократить потребность в бронхолитиках короткого действия в 4–5 раз, у 23,3% детей снизить дозу ИГКС в 2 раза и в 16,7% случаев отказаться от ИГКС и перейти на прием препаратов кромоглинового ряда при сохраненном контроле над течением заболевания и должном уровне качества жизни.

При анализе динамики показателей функционального состояния бронхов отмечалась четкая тенденция к нормализации всех параметров функции внешнего дыхания. Восстановление бронхи-

альной проходимости к концу 3-го месяца наблюдения отмечалось на всех уровнях — от крупных до мелких бронхов. Нормальная бронхиальная проходимость сохранялась вплоть до окончания наблюдения.

Положительные сдвиги отмечались также и в отношении показателей функционального состояния иммунной системы. У наблюдаемых больных на фоне приема препарата отмечалось восстановление Т-клеточного звена иммунитета за счет улучшения процессов дифференцировки и преобладания зрелых форм, что выразилось в увеличении количества CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> лимфоцитов; достоверное снижение аллерген-индуцированной пролиферации лимфоцитов. Происходило достоверное уменьшение относительного количества Th2 и тенденция к возрастанию Th1, уменьшение уровня ЦИК на фоне позитивных изменений основных маркеров атопии (ИЛ-4, общий IgE).

Полученные как в группе детей со среднетяжелыми формами бронхиальной астмы, так и при бронхиальной астме с вторичной иммунологической недостаточностью позитивные клинико-функциональные и иммунологические сдвиги позволяют рекомендовать включение Вобэнзима в комплексную терапию бронхиальной астмы.

Противовоспалительное, иммунорегулирующее, детоксикационное, потенцирующее действия Вобэнзима особенно важны при лечении разнообразной мультифакториальной патологии, требующей многокомпонентной базисной терапии. Показана эффективность включения СЭТ в комплексное лечение таких инфекционных заболеваний, как гепатит, нейроинфекции, псевдотуберкулез, рожистое воспаление и др., а также для оптимизации терапии других патологических процессов, сопровождающихся инфекционно-воспалительными и аллергическими реакциями. К сожалению, объем статьи не позволяет дать полную оценку проведенных клинических исследований препарата Вобэнзим в педиатрической практике.

Накопленный опыт применения препаратов СЭТ в педиатрической практике показывает, что дети в основном хорошо переносят полиэнзимные препараты. Однако в настоящее время рекомендуется назначение препарата в нарастающих дозировках до получения положительных сдвигов в клинической картине и показателях лабораторных исследований, после чего больных постепенно переводят на минимальные поддерживающие дозы, которые пациенты принимают до полного разрешения клинических проявлений заболевания и нормализации объективных, в том числе лабораторных, показателей [6].

Несомненно, основные фармакологические эффекты препаратов СЭТ (противовоспалительный, иммуномодулирующий, тромбо- и фибринолитический) позволяют широко применять их в педиатрической практике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адамкова А., Балцар Ю., Бартовичова Е. Лечение рецидивирующих воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей (ретроспективное мультицентровое исследование) // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — № 2. — С. 59–63.
2. Кладова О.В., Харламова Ф.С., Стернин Ю.И. с соавт. Дисбактериоз экосистемы организма у часто болеющих детей: современные методы диагностики и лечения // Доктор.Ру. — 2011. — № 5(64). — С. 29–34.
3. Лысикова М., Вальд М., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 3. — С. 48–53.
4. Михайлов И.Б., Стернин Ю.И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии // Архив внутренней медицины. — 2012. — № 1. — С. 15–19.
5. Сизякина Л.П., Урбан Е.О., Кнорринг Г.Ю., Вороница Е.В. Место системной энзимотерапии в лечении бронхиальной астмы у детей с сопутствующим синдромом вторичной иммунной недостаточности // Вопросы практической педиатрии. — 2006. — № 1. — С. 32–38.
6. Системная энзимотерапия у детей и подростков. Метод. пособие для врачей под ред. А.Г. Румянцева // М., 2007. — 88 с.
7. Ситникова Е.П., Федоров В.Н., Ситников И.Г., Кнорринг Г.Ю. Возможности системной энзимотерапии при лечении обструктивного бронхита у детей // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — Т. 3, № 5. — С. 109–112.
8. Скрипченко Н.В., Кнорринг Г.Ю., Иванова В.В., Иванова М.В. Системная энзимотерапия при инфекционных заболеваниях у детей: собственный опыт и перспективы использования в практике // Инфекционные болезни. — 2006. — Т. 4, № 2. — С. 75–80.
9. Стернин Ю.И. Избранные вопросы системной энзимотерапии. Под ред. акад. РАМН В.И. Мазурова. — СПб.: ИнформМед. — 2011. — 116 с.
10. Тец В.В., Кнорринг Г.Ю., Артеменко Н.К. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, № 12. — С. 9–13.
11. Тец Г.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на передачу плазмидных генов в смешанных бактериаль-

- ных биопленках // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54, № 9–10. – С. 3–5.
12. Absorbtion of Orally Administered Enzymes/Eds. M.L.G. Gardner, K.-J. Steffens. – Berlin, 1995. – 96 p.
  13. Barsom S., Sasse-Rollenhagen K., Bettermann A. Zur Behandlung von Zystitiden und Zystopyelitiden mit hydrolytischen Enzymen // Acta. Med. Emp. – 1983. – N 32. – P. 125–129.
  14. Lauer D., Muller R., Cott C. et al. Modulation of growth factor binding properties of  $\alpha$ 2-macroglobulin by enzyme therapy // Cancer Chem. Pharm. – 2001. – Vol. 46. – P. 124–130.
  15. Lorkovski G. Gastrointestinal absorbtion and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorbtion serine and cysteine proteases // Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. – 2012. – N 4(1). – P. 10–27.
  16. Nouza K., Madar J. Immunomodulation in the treatment of reproduction disturbances // American Journal of Reproductive Immunology. – 2001. – Vol. 46, N 1. – P. 106–109.

#### SYSTEM ENZYME THERAPY FOR THE CHILDREN AND TEENAGERS

*Sternin Yu.I., Mikhailov I.B.*

◆ **Resume.** One of the perspective treatment methods in pediatric practice is system enzyme therapy. The action mechanism of system enzyme therapy (Wobenzyme) was represented, such as inflations on the inflammatory process, immune system, vascular thrombocyte homeostasis. Separately examine the problems of Wobenzyme and antibiotic interaction, and also clinical researches of several diseases in pediatrics.

◆ **Key words:** system enzyme therapy; Wobenzyme.

#### ◆ Информация об авторах

*Стернин Юрий Игоревич* – д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». 195067, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: bky@mucos.ru.

*Михайлов Игорь Борисович* – д.м.н., профессор, кафедры офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: mikhailov@gmail.com.

*Sternin Yuri Igorevich* – MD, PhD, Dr Med Sci, professor of the department of rehabilitation. I.I. Mechikov North-Western State Medical University. 41., Kirochnaya St., St. Petersburg, 195067, Russia. E-mail: bky@mucos.ru.

*Mikhailov Igor Borisovich* – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor. Department of Ophthalmology of clinical pharmacology curses. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: mikhailov@gmail.com.

© О.А. Воронцова, В.В. Бржеский

**ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА «СУХОГО ГЛАЗА» У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННОЙ ГЛАУКОМОЙ**

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России

**Резюме.** Авторы анализируют результаты обследования 33 детей с врожденной глаукомой в возрасте от 3 до 17 лет. Дети были разделены на две равные группы. Первую группу составили пациенты, получавшие в качестве консервативной терапии 0,5 % раствор тимолола малеата продолжительностью не менее 6 месяцев (от 6 месяцев до 7 лет). Во вторую группу вошли дети с врожденной глаукомой, не получающие медикаментозного лечения. Контрольную группу составили 226 здоровых детей в возрасте от 3 до 17 лет без жалоб и признаков синдрома «сухого глаза». У всех детей с врожденной глаукомой выявлено нарушение стабильности слезной пленки. При этом у пациентов, получающих инстилляцию β-адреноблокаторов, развивается еще и снижение основной слезопродукции.

**Ключевые слова:** синдром «сухого глаза»; дети; врожденная глаукома; β-адреноблокаторы.

**АКТУАЛЬНОСТЬ**

Диагностика и лечение синдрома «сухого» глаза у детей остается актуальной проблемой. В настоящее время вопросы, касающиеся патологии слезной пленки у взрослых, изучены достаточно полно. Однако соответствующей информации о детях посвящены лишь единичные сообщения [1, 2, 5]. Известно, что частой причиной развития синдрома «сухого» глаза у взрослых пациентов является систематическое назначение β-адреноблокаторов [3]. По сведениям J. K. Shmier и D. W. Covert (2009), у 21,4% взрослых пациентов с синдромом «сухого глаза» обнаружена глаукома, в то время как в обычной популяции ее частота составляет 7,4% [10]. По данным разных авторов, синдром «сухого глаза» является самой частой причиной неадекватной приверженности лечению пациентов с глаукомой. Известно, что более четверти больных, получающих β-адреноблокаторы, предъявляют жалобы на чувство жжения и болезненность при инстилляциях этих препаратов. Часто встречаются и такие жалобы, как слезотечение, покраснение глаз и затуманивание зрения [8]. Это не может не приводить к снижению качества жизни и к ухудшению compliance. По мнению многих исследователей, основной причиной развития синдрома «сухого глаза» на фоне гипотензивной терапии является токсический эффект бензалкония хлорида, который входит в состав большинства препаратов в качестве консерванта. Доказано, что бензалкония хлорид уменьшает стабильность слезной пленки за счет разрушающего действия на липидный слой, приводящего к усилению испаряемости слезы. Вместе с тем, он влияет и на продукцию влаги конъюнктивальной полости за счет уменьшения плотности бокаловидных клеток конъюнктивы. Кроме того, существует дозозависимый эффект бензалкония хлорида в виде усиления продукции провоспалительных цитокинов, пролиферации фибробластов и лимфоцитарной инфильтрации. Результатом этих процессов является чешуйчатая метаплазия конъюнктивного эпителия и фиброз конъюнктивы (так называемые drug induced pemphigoid). По данным P. J. Pisella (2002), при закапывании консервант-содержащих препаратов жалобы встречаются в 2 раза чаще по сравнению с использованием бесконсервантных средств, что связано с нестабильностью слезной пленки [9]. Напротив, по сведениям E. V. M. Kuppens (1995), бензалкония хлорид не оказывает влияния на стабильность слезной пленки, однако в то же время увеличивает клиренс слезы [7].

Вместе с тем, в детской офтальмологической практике данный вопрос пока изучен недостаточно.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Оценить влияние β-адреноблокаторов на развитие синдрома «сухого глаза» у детей с врожденной глаукомой.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Обследовано 33 ребенка (66 глаз) с врожденной глаукомой в возрасте от 3 до 18 лет (до 17 лет 11 месяцев включительно). Дети были разделены на две подгруппы. Первую составили 22 пациента (33 гла-

УДК: 617.764.1-008.811.4+617.7-007.681+616-053.2

Таблица 1

Распределение обследованных детей с врожденной глаукомой по полу

Подгруппы обследованных	Всего		Мальчики		Девочки	
	детей	глаз	детей	глаз	детей	глаз
I	22	33	13	19	9	14
II	22	33	12	17	10	16

за), получавших в качестве консервативной терапии 0,5% раствор тимолола малеата (Офтан Тимолол, производство фирмы Santen, Финляндия; Германия; Тимолол, Rompharm, Румыния) продолжительностью не менее 6 месяцев (от 6 месяцев до 7 лет). Все названные препараты содержали в своем составе консервант бензалкония хлорид. Во вторую подгруппу вошли 22 ребенка (33 глаза) с врожденной глаукомой, не получающие медикаментозного лечения. При этом 11 детей закапывали тимолола малеат только в один глаз, поэтому они были включены в обе подгруппы. Средний возраст детей составил  $8,5 \pm 0,7$  лет. Соотношение мальчиков и девочек в группе больных с врожденной глаукомой представлено в таблице 1.

В контрольную группу были включены 226 здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет (17 лет 11 месяцев включительно). Все дети по возрасту были разделены на 3 группы: 1) от 3 до 6 лет включительно; 2) от 7 до 11 лет; 3) 12 лет и старше. Первую группу составили 53 ребенка (98 глаз), 25 из которых были девочки, 28 — мальчики. Во вторую группу вошли 72 человека (141 глаз), среди них было 38 девочек, 34 мальчика. Третья группа состояла из 101 ребенка (197 глаз), из них девочек было 56, мальчиков 45 (табл. 2).

Никто из обследованных детей контрольной группы не предъявлял жалоб, характерных для синдрома «сухого глаза», и не имел предрасполагающих факторов, которые могли бы способствовать этому заболеванию.

Для выявления жалоб, характерных для синдрома «сухого глаза», все дети заполняли разработанную нами анкету (за детей младшего возраста анкету заполняли их родители). Всем детям была выполнена биомикроскопия век, конъюнктивы, роговицы, тиаскопия, оценка индекса слезного мениска, проба по Норну (break-up time, BUT), проба по Ширмеру-I и по Ширмеру-II (по Джонес).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным анкетирования и расспроса пациентов, ориентированного на выявление специфических и косвенных симптомов синдрома «сухого глаза», лишь у 8 из 22 детей (36,3%), получавших систематические инстилляции 0,5% раствора тимолола малеата, были выявлены жалобы на покраснение глаз и болезненность при закапывании индифферентных глазных капель. У 3 таких пациентов (13,6%) родители отмечали периодическое появление слизистого отделяемого из конъюнктивальной полости в виде «нитей».

Ни у одного ребенка из II группы (не закапывавших  $\beta$ -адреноблокаторы) указанных в анкете жалоб зафиксировано не было.

При объективном исследовании у каждого больного с врожденной глаукомой, получающего систематические инстилляции  $\beta$ -адреноблокаторов, выявлены объективные симптомы синдрома «сухого глаза». Среди таких признаков чаще всего встречались «вялая» гиперемия конъюнктивы в пределах открытой глазной щели разной степени выраженности (33 глаза; 100%) и уменьшение высоты слезных менисков (22 глаза; 66,7%). Кроме того, у трех пациентов этой группы (3 глаза; 9%) было обнаружено слизистое отделяемое из конъюнктивальной полости в виде нитей, в сочетании с эпителиальными «нитьями» на поверхности роговицы. У 6 детей (10 глаз; 30,3%) выявлены «разнокалиберные» дефекты эпителия роговицы, прокрашивающиеся раствором флюоресцеина натрия.

У детей, не получавших инстилляций  $\beta$ -адреноблокаторов, также была обнаружена «вялая» гиперемия конъюнктивы в пределах открытой глазной щели, однако реже, чем в первой группе, — у 17 пациентов (24 глаза, 72,7%), а уменьшение высоты слезных менисков — у 10 (15 глаз; 45,5%). Дефекты эпителия роговицы, прокрашивающиеся раствором флюоресцеина натрия, выявлены на 7 глазах (21,2%) 4 больных.

Таблица 2

Распределение обследованных детей контрольной группы по возрасту и полу

Группы	Возраст, лет	Всего		Мальчики		Девочки	
		детей	глаз	детей	глаз	детей	глаз
I	3-6	53	98	28	51	25	47
II	7-11	72	141	34	67	38	74
III	12-17	101	197	45	88	56	109

Таблица 3

Показатели слезопродукции и стабильности слезной пленки у детей с врожденной глаукомой

Анализируемые параметры	3–6 лет			7–12 лет			старше 12 лет		
	Контроль	Подгруппа I	Подгруппа II	Контроль	Подгруппа I	Подгруппа II	Контроль	Подгруппа I	Подгруппа II
Стабильность слезной пленки, с	9,9±0,9 ♥♦♦♦	5,4±0,6 ♦	7,1±0,8 ♦♦♦	12,0±0,8 ♥♠	7,1±0,6 ♦	8,2±0,8 ♦	15,6±0,8 ♥♠	9,3±0,9 ♦	10,6±0,9 ♦
Суммарная слезопродукция, мм	29,7±1,8 ♥♥♥	24,9±1,3 ♦♦♦	28,4±1,5	21,6±2,1 ♥♥♥	16,0±1,4 ♦♦♦♦♦	20,8±1,8 ♥♥♥	23,9±1,9	19,6±1,5♠	25,8±0,9 ♥
Основная слезопродукция, мм	15,0±1,3 ♥♥♥	11,1±1,2 ♦♦♦	13,9±1,2	8,5±1,4 ♥♥	3,9±1,1 ♦♦♦♦♦	7,2±1,1 ♥♥♥	14,7±1,3 ♥♥♥	11,1±0,9 ♦♦♦♠	14,7±1,0 ♥♥
Рефлекторная слезопродукция, мм	14,7±1,5	13,8±1,4	14,5±1,5	13,1±1,4	12,1±1,9	13,6±1,5	9,2±1,5	8,5±1,4	11,1±1,5

♦ различия при сравнении с контрольной группой статистически значимы: ♦ –  $p < 0,001$ , ♦♦ –  $p < 0,01$ , ♦♦♦ –  $p < 0,05$ ; ♥ различия при сравнении с группой детей с врожденной глаукомой, получающих инстилляцию консервантных β-адреноблокаторов, статистически значимы: ♥ –  $p < 0,001$ , ♥♥ –  $p < 0,01$ , ♥♥♥ –  $p < 0,05$ ; ♠ различия при сравнении с группой детей с врожденной глаукомой, не получающих консервативной терапии, статистически значимы: ♠ –  $p < 0,001$ , ♠♠ –  $p < 0,01$ , ♠♠♠ –  $p < 0,05$

Результаты функционального обследования пациентов представлены в таблице 3. Для более детальной оценки полученных результатов все дети были разделены на 3 возрастные группы. При этом исследуемые параметры функционального состояния их слезной пленки сравнивали с результатами осмотра здоровых детей соответствующего возраста из контрольной группы.

По результатам рассматриваемого исследования установлено, что у пациентов с врожденной глаукомой стабильность слезной пленки снижена по сравнению со здоровыми детьми из контрольной группы, даже при отсутствии гипотензивной терапии. При использовании же ими β-адреноблокаторов время разрыва прероговичной слезной пленки снижается еще более значительно. Самая большая разница в характеристиках стабильности слезной пленки между группами здоровых детей и получающих β-адреноблокаторы отмечена в старшей возрастной группе —  $15,6 \pm 0,8$  с и  $9,3 \pm 0,9$  соответственно ( $p < 0,001$ ).

Величины суммарной и основной слезопродукции у детей с глаукомой, получающих β-адреноблокаторы, также оказались заметно сниженными, по сравнению со здоровыми пациентами, во всех возрастных группах (табл. 3).

В группе детей в возрасте с 3 до 6 лет суммарная слезопродукция была максимальной: в контрольной группе —  $29,7 \pm 1,8$  мм/5 мин, в группе детей, получающих инстилляцию β-адреноблокаторов, —  $24,9 \pm 1,3$  мм/5 мин, а у пациентов, не получающих консервативной терапии, —  $28,4 \pm 1,5$  мм/5 мин. Различия статистически значимы при сравнении между собой контрольной группы и подгруппы I ( $p < 0,001$ ), а также подгрупп I и II ( $p < 0,001$ ). При сравнении контрольной группы и подгруппы II различия ста-

статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ). Аналогичные результаты получены в средней и старшей возрастных группах: различия при сравнении контрольной группы и подгруппы I, а также подгрупп I и II между собой статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). В то же время при сравнении контрольной группы и подгруппы II они оказались недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Основная слезопродукция во всех возрастных группах детей, получающих инстилляцию β-адреноблокаторов, была значительно снижена, по сравнению с контрольной ( $p < 0,001$ ). В то же время в группе пациентов, не получающих консервативной терапии, эта величина практически не отличалась от соответствующего значения у здоровых детей ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у детей с врожденной глаукомой, не получающих медикаментозного лечения, основная и суммарная слезопродукция практически не изменяются.

Вместе с тем, рефлекторная секреция слезной жидкости у детей всех возрастных групп при сравнении контрольной группы с детьми с врожденной глаукомой отличалась незначительно. Общей тенденции к повышению или понижению ее при исследуемой патологии выявить не удалось, так как различия во всех возрастных группах оказались статистически недостоверными ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, у всех детей с врожденной глаукомой нарушается стабильность слезной пленки. При этом у пациентов, получающих инстилляцию β-адреноблокаторов, происходит еще и снижение основной слезопродукции. По-видимому, это обстоятельство и приводит у них к дальнейшему снижению стабильности слезной пленки и развитию субъективных и объективных признаков синдрома «сухого глаза».

Таблица 4

Варианты тиаскопической картины у детей с врожденной глаукомой

Тиаскопическая картина	Толщина липидного слоя, нм	3–6 лет			7–12 лет			старше 12 лет		
		Контроль %	Получающие инстилляцию β-адреноблокаторов %	Не получающие консервативной терапии %	Контроль %	Получающие инстилляцию β-адреноблокаторов %	Неполучающие консервативной терапии %	Контроль %	Получающие инстилляцию β-адреноблокаторов %	Не получающие консервативной терапии %
«Открытые петли»	13–50	26,5	20	33,3	22,7	20	40	27,4	25	37,5
«Закрытые петли»	13–50	31,6	33,3	40	32,6	20	40	30,5	25	37,5
«Волны»	50–70	31,6	33,3	20	34,8	40	20	34,0	37,5	25
«Аморфное состояние»	80–90	4,1	6,7	6,7	3,5	10	0	3,6	12,5	0
«Цветные бахромки»	90–180	6,1	6,7	0	6,4	10	0	4,0	0	0
«Шары»	>200	0	0	0	0	0	0	0,5	0	0

В таблице 4 представлены сведения, характеризующие толщину липидного слоя прероговичной слезной пленки обследованных детей.

Среди здоровых детей всех возрастных групп чаще всего встречаются варианты тиаскопической картины «волны», а также «открытые» и «закрытые» петли. Реже обнаруживаются «аморфное состояние» и «цветные бахромки». Вариант тиаскопической картины «шары» зарегистрирован нами лишь у 0,5% детей старшей возрастной группы.

Из данных, представленных в таблице 4, видно, что частота встречаемости различных вариантов тиаскопической картины у детей с врожденной глаукомой во всех возрастных группах значительно отличается от здоровых детей. При этом во всех возрастных группах пациентов, получающих инстилляцию «консервативных» β-адреноблокаторов,

тиаскопическая картина «открытые петли» наблюдается немного реже, чем в контрольной группе. В то же время варианты «волны» и «аморфное состояние» встречаются чаще, чем у здоровых детей и пациентов, не получающих консервативной терапии. Таким образом, в данной группе имеется сравнительное «утолщение» липидного слоя слезной пленки, по сравнению с остальными группами обследованных пациентов. Однако данные показатели практически во всех случаях оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ). Лишь при оценке частоты встречаемости картины «цветные бахромки» различия оказались статистически достоверными ( $p < 0,05$ ) (табл. 5).

Во всех возрастных группах детей, не получающих консервативной терапии, наиболее характерной тиаскопической картиной явились «закрытые»

Таблица 5

Статистическая значимость различий в частоте встречаемости вариантов тиаскопической картины у детей с врожденной глаукомой

Тиаскопическая картина	3–6 лет			7–12 лет			старше 12 лет		
	Критерий Фишера при сравнении контрольной группы и подгруппы I	Критерий Фишера при сравнении контрольной группы и подгруппы II	Критерий Фишера при сравнении подгруппы I и подгруппы II	Критерий Фишера при сравнении контрольной группы и подгруппы I	Критерий Фишера при сравнении контрольной группы и подгруппы II	Критерий Фишера при сравнении подгруппы I и подгруппы II	Критерий Фишера при сравнении контрольной группы и подгруппы I	Критерий Фишера при сравнении контрольной группы и подгруппы II	Критерий Фишера при сравнении подгруппы I и подгруппы II
«Открытые петли»	$\varphi = 0,559$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,537$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,832$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,201$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,150$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,989$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,152$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,599$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,542$ $p > 0,05$
«Закрытые петли»	$\varphi = 0,131$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,630$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,379$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,882$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,469$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,989$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,338$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,413$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,542$ $p > 0,05$
«Волны»	$\varphi = 0,131$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,964$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,832$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,332$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,019$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,989$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,202$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,549$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,542$ $p > 0,05$
«Аморфное состояние»	$\varphi = 0,416$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,416$ $p > 0,05$	$\varphi = 0$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,809$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,158$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,439$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,952$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,052$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,445$ $p > 0,05$
«Цветные бахромки»	$\varphi = 0,080$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,804$ $p < 0,05$	$\varphi = 1,430$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,405$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,561$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,439$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,125$ $p > 0,05$	$\varphi = 1,125$ $p > 0,05$	$\varphi = 0$ $p > 0,05$
«Шары»	$\varphi = 0$ $p > 0,05$	$\varphi = 0$ $p > 0,05$	$\varphi = 0$ $p > 0,05$	$\varphi = 0$ $p > 0,05$	$\varphi = 0$ $p > 0,05$	$\varphi = 0$ $p > 0,05$	$\varphi = 0,395$ $p > 0,05$	$\varphi = 0$ $p > 0,05$	$\varphi = 0$ $p > 0,05$

и «открытые петли». Вариант «волны» зарегистрирован реже, чем в других группах. Тиаскопическая картина «аморфное состояние» зарегистрирована только в младшей возрастной группе, тогда как в средней и старшей группах она вовсе не была обнаружена. Остальные варианты — «цветные бахромы» и «шары» — не зафиксированы ни у одного ребенка из этой группы пациентов. Приведенные данные свидетельствуют о некотором истончении липидного слоя прероговичной слезной пленки у детей с врожденной глаукомой, не получающих консервативного лечения. Однако полученные различия между группами оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ , табл. 5).

В целом, у детей с врожденной глаукомой, получающих инстилляцию  $\beta$ -адреноблокаторов, содержащих консерванты, чаще зарегистрировано утолщение липидного слоя слезной пленки, чем в контрольной группе. В то же время у пациентов, не получающих консервативной терапии, наоборот, имеется «сдвиг» в сторону более «тонкого» липидного слоя слезной пленки по сравнению со здоровыми детьми.

Как известно, основными причинами развития синдрома «сухого глаза» при глаукоме у взрослых служат снижение слезопродукции, вызванное фармакологическим эффектом  $\beta$ -адреноблокаторов, а также токсическое воздействие консерванта на эпителий глазной поверхности и липидный слой прероговичной слезной пленки [9, 10, 11]. В то же время у взрослых пациентов с глаукомой, не использующих глазных капель, частота развития ксероза глазной поверхности не превышает таковой у здоровых людей соответствующего возраста [6].

С учетом же того обстоятельства, что у детей с врожденной глаукомой, не закапывающих  $\beta$ -адреноблокаторы, функционально-клинические признаки ССГ все же присутствуют, возникает вопрос о причинах этого явления.

Нами было высказано предположение, что у детей с врожденной глаукомой степень снижения стабильности слезной пленки может зависеть от площади экспонируемой поверхности роговицы. Для проверки данного факта нами было проведено следующее исследование.

Обследованы две группы детей. Основную группу составили 20 детей (32 глаза) с врожденной глаукомой в возрасте от 4 до 18 лет, не получающих консервативного лечения. В контрольную группу были включены 20 здоровых детей того же возраста (28 глаз). Всем детям измеряли горизонтальный и вертикальный размеры роговицы с помощью кератометра КМ-1. Измерение кривизны роговицы выполняли с использованием автокератометра Auto Refractometer Speedy-K, Японии.

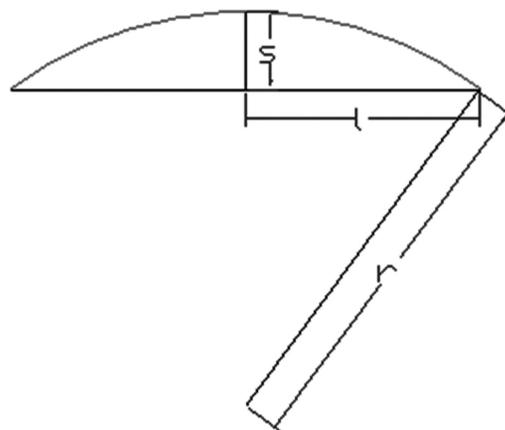


Рис. 1. Модель шарового сегмента

Расчет площади роговицы проводили в соответствии с моделью роговицы как шарового сегмента (рис. 1). Известно, что часть шара, отсеченная от него некоторой секущей плоскостью, называется шаровым сегментом [4]. Площадь поверхности шарового сегмента вычисляют по формуле  $S = 2\pi Rh$ , где:  $R$  — радиус сегмента;  $h$  — высота сегмента, то есть длина перпендикуляра, восстановленного из центра основания до пересечения с поверхностью шара.

Исходя из радиуса кривизны роговицы  $r$ , измеренного при автокератометрии, была рассчитана сагиттальная высота  $s$ :

$$s = r - \sqrt{r^2 - l^2},$$

где  $l$  —  $1/2$  длины хорды, соединяющей две точки окружности.

Высота сегмента  $h$  была рассчитана по формуле:

$$h = s - r + \sqrt{r^2 - x^2},$$

где  $x$  — расстояние от центра основания до точки, где располагается перпендикуляр (рис. 2).

В данном случае величина  $x$  равна 0.

Таким образом, площадь роговицы для каждого глаза была рассчитана по формуле:

$$S = 2\pi R (r - \sqrt{r^2 - l^2}).$$

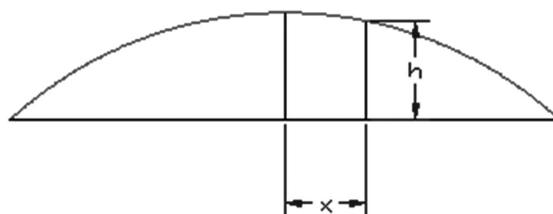


Рис. 2. Схема определения высоты сегмента ( $h$ )

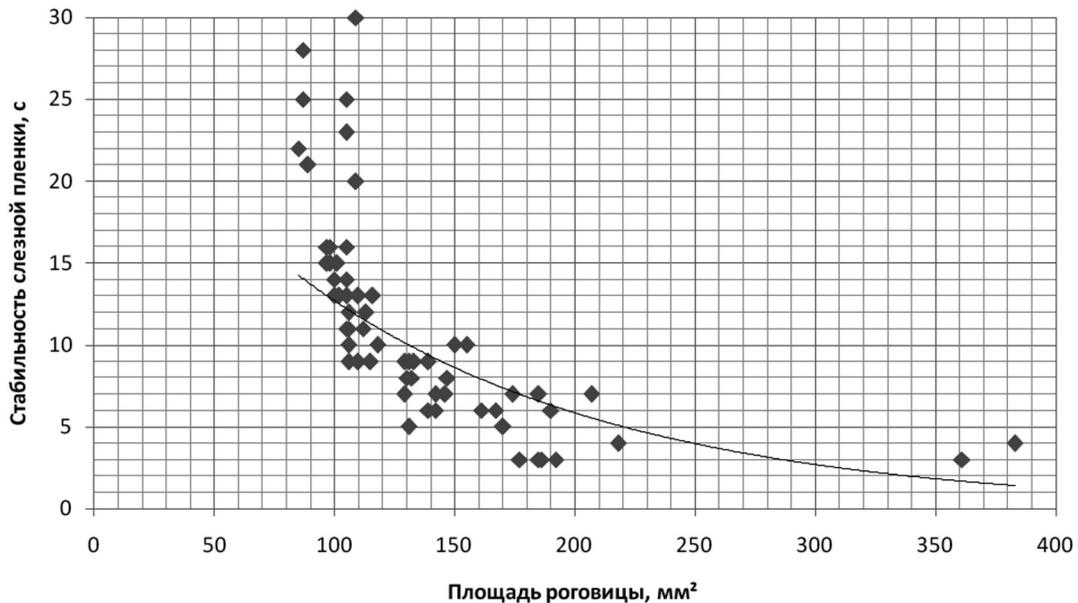


Рис. 3. Номограмма зависимости стабильности слезной пленки от площади роговицы у здоровых детей и детей с врожденной глаукомой, не получающих консервативного лечения

На основании полученных данных была построена номограмма зависимости стабильности слезной пленки от площади роговицы у здоровых детей и детей, страдающих врожденной глаукомой (рис. 3).

Как видно из представленного на рисунке 3 графика, имеется значительный разброс значений площади роговицы. При этом у здоровых детей эта величина в основном колеблется в пределах от 105 до 115 мм<sup>2</sup>. Стабильность слезной пленки у детей контрольной группы высокая — от 9 до 30 с.

В то же время у детей с врожденной глаукомой минимальное значение площади роговицы составило 115 мм<sup>2</sup>, а максимальное (у ребенка с буфтальмом) — 383 мм<sup>2</sup>. Показатели стабильности слезной пленки у детей с врожденной глаукомой оказались существенно ниже: максимальное время разрыва слезной пленки в этой группе составило 13 с. Выявлена зависимость: чем больше площадь роговицы, тем меньше время разрыва слезной пленки у ребенка. Коэффициент корреляции  $r$  составляет  $-0,605$ , что соответствует отрицательной корреляции средней силы.

Таким образом, существует обратная зависимость стабильности слезной пленки от площади роговицы у детей с врожденной глаукомой.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с врожденной глаукомой имеется высокий риск развития синдрома «сухого глаза» даже при отсутствии инстилляций в конъюнктивальную полость глазных капель. Это объясняется увеличением у таких детей площади роговицы и, как следствие, усиленным испарением слезной жидкости с ее поверхности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Асташева И.Б. Особенность состояния слезной системы и стабильности прекорнеальной пленки у недоношенных детей // Современные проблемы детской офтальмологии. Материалы научной конференции, посвященной 70-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии. — СПб.: Пиастр, 2005. — С. 210–212.
2. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Синдром «сухого глаза» у больных с врожденной глаукомой // Клиническая офтальмология. — 2003. — Т. 4, № 3. — С. 139–141.
3. Муратова Н.В. Влияние бета-блокаторов на синдром «сухого глаза» и его коррекция // Современные проблемы детской офтальмологии. Материалы научной конференции, посвященной 70-летию основания первой в России кафедры детской офтальмологии. — СПб.: Пиастр, 2005. — С. 212–213.
4. Понарин Я.П. Элементарная геометрия. В 2 т. — М.: «МЦНМО», 2004.
5. Сомов Е.Е., Сайдашева Э.И. Синдром «сухого глаза» у детей // Детская офтальмология: итоги и перспективы: М., 2006. — С. 342–343.
6. Fechtner R.D., Godfrey D.G., Budenz D. et al. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications // Cornea. — 2010. — Vol. 29, N 6. — P. 618–621.
7. Kuppens E.V.M.J., de Jong C.A., Stolwijk T.R. et al. Effect of timolol with and without preservative on the basal

- tear turnover in glaucoma. // *Brit.J. Ophthalmol.* – 1995. – Vol.79. – P.339–342.
8. Nordmann J.-P., Auzanneau N., Ricard S. et al. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2003. – Vol. 1. – P. 75.
  9. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. // *Brit.J. Ophthalmol.* – 2002. – Vol. 86. – P. 418–423.
  10. Schmier J.K., Covert D.W. Characteristics of respondents with glaucoma and dry eye in a national panel survey. // *Clin. Ophthalmol.* – 2009. – Vol. 3. – P.645–650.
  11. Zemba M., Papadatu C.A., Enache V.E. et al. Ocular surface in glaucoma patients with topical treatment. // *Oftalmologia.* – 2011. – Vol. 55, N 3. – P. 94–98.

#### PECULIARITIES OF THE SYNDROME OF “DRY EYE” IN CHILDREN WITH CONGENITAL GLAUCOMA

Vorontsova O.A., Brzheskiy V.V.

◆ **Resume.** Authors analyze the results of examination of 33 children with congenital glaucoma in the age from 3 till 17 years old. Two groups were sorted out. Children of the first group were treated with 0.5% timolol maleat, the minimal duration of treatment was 6 months (6 months–7 years). The second group included patients with congenital glaucoma without conservative treatment. The control group included 226 healthy children in the age from 3 till 17 years old without complaints and symptoms of dry eye. The decrease of tear break-up time was revealed in all children with congenital glaucoma. In patients receiving  $\beta$ -blocking treatment the decrease of basal tear secretion was also detected.

◆ **Key words:** dry eye syndrome; children; congenital glaucoma;  $\beta$ -blocking drops.

#### ◆ Информация об авторах

*Воронцова Ольга Анатольевна* – аспирант кафедры офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vorontsoff@bk.ru.

*Vorontsova Olga Anatolievna* – Postgraduate Student. Department of Ophthalmology of clinical pharmacology courses. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vorontsoff@bk.ru.

*Бржеский Владимир Всеволодович* – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vbrzh@yandex.ru.

*Brzheskiy Vladimir Vsevolodovich* – MD, PhD, Professor, head of Department of Ophthalmology with clinical pharmacology course. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vbrzh@yandex.ru.

© А. С. Федоренко, А. Т. Бурбелло,  
Л. Б. Гайковая

Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И. И. Мечникова

**Резюме.** В работе проанализированы причины сохранения высокой частоты рецидивирования хронических инфекционно-воспалительных заболеваний. Оценены возможности микробиологических, иммунологических методов исследования, на их основе разработаны подходы к подбору фармакотерапии, которые позволят сократить частоту рецидивирования хронических инфекционно-воспалительных заболеваний у пациентов в амбулаторных условиях.

**Ключевые слова:** хронические инфекционно-воспалительные заболевания; лейкоцитарная формула; иммунный статус.

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ХИВЗ) носит не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Частые обострения способствуют ухудшению качества жизни, вызывают временную утрату трудоспособности, что приводит к значительным выплатам по листам нетрудоспособности в масштабе государства [7]. При этом значительная частота хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной локализации в популяции и рецидивирования свидетельствует о дефектах диагностики [5] и низкой эффективности терапии [6], что требует поиска новых диагностических и лечебных подходов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в 2 этапа: ретроспективный — анализ амбулаторных карт и проспективный — набор пациентов с обострением ХИВЗ различной локализации. За период с 2009 по 2011 гг. было проанализировано 500 амбулаторных карт, ХИВЗ выявлены у 229 человек (45,8%). В проспективное исследование было включено 87 пациентов с ХИВЗ различной локализации, из них в анализ вошли 80 пациентов (7 пациентов выбыли в связи с отказом от иммунологического обследования, невыполнения рекомендаций по лекарственной терапии) и 20 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), как контрольная группа для сравнительной оценки иммунологических показателей, характеризующих воспалительный процесс в зависимости от генеза (асептическое или инфекционное) (табл. 1).

При анализе амбулаторных карт (ретроспективный анализ) оценивали частоту встречаемости ХИВЗ различной локализации в амбулаторных условиях, частоту рецидивирования и результаты микробиологических и иммунологических исследований. Согласно приказу МЗ РФ № 494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов» оценивали адекватность и эффективность проводимой антибактериальной терапии. На проспективном этапе при обследовании пациентов с обострением ХИВЗ использовали клинико-лабораторные методы — сбор жалоб, анамнеза, клинический анализ крови, мочи. Для оценки активности воспалительного процесса и иммунного реагирования были использованы интегральные показатели лейкоцитарной формулы (лейкоцитарные индексы — индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ) и лимфогранулоцитарный индекс (ИЛГ)), которые, по данным различных авторов [3, 4], могут отражать течение гнойно-воспалительного процесса. Для определения специфических признаков воспаления инфекционного генеза ИСНЛ и ИЛГ были рассчитаны не только для пациентов с ХИВЗ, но и для пациентов с ОКС. Всем пациентам выполнено микробиологическое обследование: традиционное бактериологическое исследование биологического материала в зависимости от нозологии на основании приказа МЗ СССР № 535 от 22.04.85 и методических указаний МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», а также микроскопия и посев лейкоцитарной крови [1]. Для оценки чувствительности, специфичности и диагности-

УДК: 616.9

Таблица 1

Характеристики пациентов, включенных в исследование

	Ретроспективный этап		Проспективный этап	
	Пациенты с ХИВЗ различной локализации		Пациенты с ОКС	
Количество, чел.	229		80	
Возраст, лет	35,8±14,4		38,2±13,7	
Мужчин/Женщин, количество, чел. (%)	73 (32 %)/ 156 (68 %)		24 (30 %)/ 56 (70 %)	
			16 (80 %) / 4 (20 %)	

ческой эффективности микробиологических методов были использованы четырехпольные таблицы [2]. Для оценки неспецифического, клеточного и гуморальных звеньев иммунитета у пациентов с ХИВЗ и ОКС определяли различные иммунологические показатели (субпопуляции лимфоцитов, функциональная способность лейкоцитов, фагоцитарная и микробицидная активность нейтрофилов, концентрации иммуноглобулинов классов А, М и G, уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК)). Обследование производили при обращении пациентов с ХИВЗ, через 7–10 дней повторяли микробиологическое исследование для оценки эффективности антибактериальной терапии, через 1 месяц для контроля иммуномодулирующей терапии, и далее в зависимости от частоты развития рецидивов. Период наблюдения пациентов с ХИВЗ составили от 1 до 3 лет в зависимости от времени включения пациента в исследование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе 500 амбулаторных карт у 229 пациентов были выявлены ХИВЗ с длительностью заболевания от 1 до 10 лет и частотой обострений от 3 до 10 раз в год. Из них 51% пациентов был с хроническими инфекциями кожи и мягких тканей (КиМТ), 26% пациентов — с инфекциями верхних и нижних дыхательных путей (ВиН ДП), ЛОР органов и 23% пациентов — с инфекциями мочевыводящих путей (МВП). При оценке клинического анализа крови было выявлено, что средние значения показателей практически не отличались от референсных значений, так, лейкоцитоз был характерен только для 8,4% пациентов, лимфоцитоз был выявлен у 21%, лимфопения у 10%, нейтрофилез и нейтропения обнаружены у 2,2% и 7% пациентов соответственно. Иммунологическое обследование амбулаторным пациентам не проводилось. Микробиологическое исследование биологического материала было выполнено только у 12,3% пациентов, при этом микрофлора была обнаружена в 7,9% случаев. Посев крови был выполнен в 3,1% случаев (с положительным результатом в 0,9% случаев); посев мочи — в 3,1% случаев, посев гнойного отделяемого из фурункула выполнен в 2,6% случаев (с положительным резуль-

татом в 2,2% в обоих случаях), посев из носа, зева, мокроты — в 3,5% случаев (2,6%). При оценке антибактериальной терапии (АБТ) установлено, что АБТ соответствовала стандартам и протоколам лечения только в 30% случаев, выбор базового лекарственного препарата был рационален в 40% случаев; при этом дозовый и курсовой режим АБТ был адекватен только в 10% и 24% случаев. Эффективность проводимой фармакотерапии с учетом динамики клинико-лабораторных показателей (на основании стандартной методики оценки эффективности АБТ) была оценена лечащим врачом только в 15% случаев. Лидирующие позиции по назначению антибактериальных препаратов при ХИВЗ не зависимо от локализации занимали ципрофлоксацин и амоксициллин/клавуланат. При этом следует учитывать, что ципрофлоксацин не является препаратом выбора для лечения пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей и ЛОР органов и инфекциями кожи и мягких тканей, т. к. не обладает высокой активностью в отношении основных возбудителей (стрептококки, стафилококки) вышеуказанных заболеваний. В некоторых случаях была назначена адекватная антибактериальная терапия, однако дозовый и курсовой режимы не соблюдались (амоксициллин/клавуланат 0,625 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней).

При проспективном исследовании в анализ было включено 80 пациентов с ХИВЗ различной локализации, из них 58% составили пациенты с хроническими инфекциями ВиН ДП, ЛОР органов, 24% — с хроническими инфекциями кожи и мягких тканей, 18% — с хроническими инфекциями МВП. По данным анамнеза длительность заболевания пациентов совпадала с данными по длительности заболевания, полученными при ретроспективном анализе, и составляла от 1 до 10 лет, однако частота рецидивирования была несколько выше — до 12 раз в год. Для большинства пациентов вне зависимости от локализации процесса были характерны жалобы на слабость и субфебрилитет, которые, вероятно, являются специфичными для любого инфекционно-воспалительного процесса.

Оценка результатов микробиологических исследований показала, что при традиционном микробиологическом исследовании (посев биологическо-

Таблица 2

Микроорганизмы, выявленные у пациентов с ХИВЗ

Локализация ХИВЗ	Микроорганизмы	Микроскопия и посев лейкоцлов крови		Традиционное микробиологическое исследование	
		Абс	%	Абс	%
Инфекции ВиН, ДП, ЛОР органов	Грам «+»	26	32,5	10	12,5
	Грам «-»	1	1,3	1	1,3
	Бактерии+ бактерии	10	12,5	0	0
	Бактерии+ дрожжевые клетки	5	6,3	2	2,5
Инфекции КиМТ	Грам «+»	13	16,3	4	5,0
	Грам «-»	0	0	0	0
	Бактерии+ бактерии	3	3,75	0	0
	Бактерии+ дрожжевые клетки	1	1,3	0	0
Инфекции МВП	Грам «+»	3	3,75	2	2,5
	Грам «-»	3	3,75	1	1,3
	Бактерии + бактерии	4	5,0	0	0
	Бактерии + дрожжевые клетки	4	5,0	0	0
Отрицательный результат		7	8,8	60	75

го материала) рост микрофлоры был получен в 25% случаев. При микроскопии лейкоцлов крови микроорганизмы были обнаружены в 91% случае, при посеве лейкоцлов крови рост микрофлоры наблюдался в 39% случаев. При микроскопии лейкоцлов были выявлены микробные ассоциации — Грам «+», Грам «-» флора и дрожжевые клетки (табл. 2).

Нами было установлено, что микроскопия лейкоцлов крови как метод микробиологической диагностики ХИВЗ значительно более чувствителен, специфичен и диагностически значим по сравнению с традиционным микробиологическим исследованием (97,3% и 24%; 83% и 66,7%; 97,5% и 27,5% соответственно).

При оценке гемограммы было установлено, что, так же как и при ретроспективном исследовании, показатели клинического анализа крови практически не отличались от референсных значений, только уровень СОЭ был повышен у пациентов с ХИВЗ вне зависимости от локализации. При оценке специфических признаков воспаления инфекционного генеза оказалось, что лимфогранулоцитарный индекс у пациентов с ХИВЗ был достоверно выше, чем у пациентов с ОКС ( $p < 0,0001$ ). Тогда как ИСНЛ у пациентов с ХИВЗ был ниже, чем у пациентов с асептическим воспалением (различия между группами достоверны,  $p < 0,0001$ ), подобные изменения ИЛГ и ИСНЛ требуют уточнения количественных и качественных характеристик иммунокомпетентных клеток, то есть выполнения иммунологического исследования.

При анализе иммунограмм пациентов с ХИВЗ и ОКС оказалось, что общими признаками, характерными для воспалительного процесса инфекционного и асептического генеза, было снижение абсолютно-

го числа Т-активированных лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов. Специфическими изменениями в иммунограмме, характерными для хронического инфекционно-воспалительного процесса (такие изменения не наблюдались у пациентов с ОКС) были высокие значения НСТ-теста (микробицидной активности нейтрофилов) и снижение спонтанной миграции лейкоцитов. Нами был проведен анализ изменений иммунограммы в зависимости от выделенного возбудителя. Так, для пациентов, у которых была выявлена Грам «+» флора, был максимально увеличен НСТ-тест; при выявлении Грам «-» флоры — максимальное повышение иммунорегуляторного индекса и увеличение индекса миграции, такие изменения свидетельствуют о снижении функциональной активности лейкоцитов. При выявлении микробной ассоциации Грам «+» и Грам «-» флоры с дрожжевыми клетками нарушения иммунного статуса были максимальными и изменения имелись во всех звеньях иммунитета. Было установлено, что с увеличением длительности заболевания снижается количество иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоцитов (Spearman,  $r = -0,38$ ,  $p = 0,004$ ), их субпопуляций (Т-хелперы (Spearman,  $r = -0,34$ ,  $p = 0,009$ ), Т-цитотоксических клеток (Spearman,  $r = -0,41$ ,  $p = 0,02$ )), В-лимфоцитов (Spearman,  $r = -0,25$ ,  $p = 0,04$ )), при этом снижается функциональная активность лимфоцитов, т.к. возрастает индекс миграции (Pearson,  $r = 0,4$ ,  $p = 0,006$ ). Выявленная прямая корреляционная связь между длительностью заболевания и уровнем ЦИК (Pearson,  $r = 0,23$ ,  $p = 0,04$ ), вероятно, свидетельствует о том, что длительный воспалительный процесс способствует запуску аллергических/аутоиммунных реакций.

На основании клинических, микробиологических и иммунологических данных всем пациентам была подобрана терапия. Антибактериальные средства назначали с учетом результатов микроскопии лейкоцеллю крови, также учитывали локализацию процесса, фармакокинетику препарата, предшествующую антибактериальную терапию, аллергологический анамнез. Так, при выявлении единичных микробных клеток на фоне длительного применения АБТ по данным анамнеза в 28,5% случаев был назначен энтеросорбент (Энтеросгель). В 72,5% случаев пациентам были назначены антибактериальные препараты. Так, при инфекциях кожи и мягких тканей наиболее часто применяли цефалексин (0,5–1 г каждые 6 часов), при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов — амоксициллин/клавуланат (0,875/0,125 мг каждые 8 часов) или левофлоксацин (1 г каждые 24 часа), при инфекциях мочеполовых путей — амоксициллин/клавуланат (0,875/0,125 мг каждые 8 часов) или ципрофлоксацин (500 мг каждые 12 часов). Длительность антибиотикотерапии определяли по исчезновению симптомов заболевания и данных повторной микроскопии лейкоцеллю крови. Эрадикации возбудителя после первичного назначения антибактериальных препаратов удалось добиться в 89% случаев, только 9 пациентам потребовалось повторное назначение антибиотиков (причинами неудач были выявление микробной ассоциации и резистентных возбудителей). При обнаружении количественных и качественных изменений показателей иммунограммы 42 пациентам были назначены иммуномодуляторы (52,5% случаев). При наличии изменений в неспецифи-

ческом звене иммунитета препаратом выбора был Глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид), при изменениях в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета назначали Дезоксирибонуклеонат натрия (Деринат). Всем пациентам назначали витамины и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Длительность иммуномодулирующей терапии составляла от 10 до 30 дней, витаминотерапии и терапии омега-3 ПНЖК — 30 дней. На фоне проведенной иммуномодулирующей терапии получены следующие изменения показателей иммунитета: спонтанная миграция, сниженная в исходном состоянии, на фоне терапии восстанавливалась с 1,5 [1,3; 2,3] ед. до 2,0 [1,5; 3,2] ед. Фагоцитарное число, сниженное в исходном состоянии, с  $50,4 \pm 18,8\%$  повышалось до  $60,3 \pm 15,7\%$ , фагоцитарный индекс (среднее количество фагоцитированных частиц), сниженный в исходном состоянии, на фоне терапии повышался с  $2,9 \pm 1,3$  до  $3,3 \pm 2,1$ . Уровень НСТ-теста в исходном состоянии был повышен и после терапии снижался с  $18,1 \pm 13,8\%$  до  $12,4 \pm 7,9\%$ . Таким образом, после проведенной иммуномодулирующей терапии наблюдалась нормализация как количественных, так и качественных показателей иммунограммы.

Эффективность проведенной терапии была оценена по частоте рецидивирования ХИВЗ в течение 1 года. Результаты показали, что после проведенного комплексного лечения у 15% пациентов не было обострений за весь период наблюдения, у большинства пациентов частота обострений с 4–12 раз в год уменьшилась до 1–4 раз и только у 6,9% пациентов частота обострений была от 5 до 8 раз в год (рис. 1).

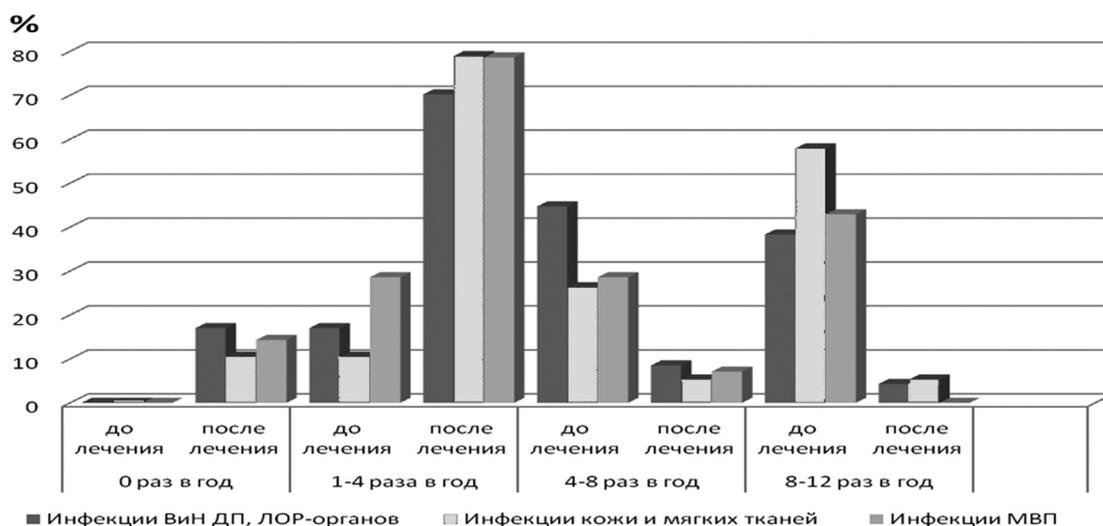


Рис. 1. Частота обострений ХИВЗ различной локализации

**ВЫВОДЫ**

1. Причиной высокой частоты встречаемости и рецидивирования ХИВЗ различной локализации в популяции может быть неадекватная антибиотикотерапия, иммуномодулирующая терапия.
2. Микроскопия и посев лейкоцлов крови являются методами выбора для обнаружения микроорганизмов у пациентов с ХИВЗ различной локализации.
3. При иммунологическом исследовании у пациентов с ХИВЗ наиболее выраженные изменения показателей иммунограммы выявлены при длительности заболевания более 5–10 лет, при наличии микробных ассоциаций с дрожжевыми клетками, а также при бактериемии в сочетании с одновременно сниженным ИНСЛ и повышенным ИЛГ.
4. Комплексное применение антибактериальных и иммуномодулирующих средств способствует эрадикации возбудителя, нормализации иммунологических показателей и уменьшению частоты рецидивирования

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Каргальцева Н.М., Кочеровец В.И., Кафтырева Л.А. и др. Микробиологические методы диагностики инфекции кровотока. Метод. рекомендации для врачей. // СПб., 2009. – 31 с.
2. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам исследования М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 789 с.
3. Олейник Г.А. Лейкоцитарные индексы в прогнозировании течения и исходов холодовой травмы. // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 63–69.
4. Островский В.К., Мащенко А.В., Алимов Р.Р. Лейкоцитарные индексы в диагностике гнойных и воспалительных заболеваний и в определении тяжести гнойной интоксикации. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2003. – № 6. – С. 102–105.
5. Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов в комплексном лечении инфекционных процессов. // Лечащий врач. – 2000. – № 8. – С. 34–38.
6. Чернушевич И.И., Симбирцев А.С. Рекомбинантный интерлейкин-1b (беталейкин) в лечении хронического гнойного среднего отита. // Новости оторинолар. и логопатол. – 1999. – № 3. – С. 58–61.
7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей – М., 2004. – 61 с.

**FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CHRONIC INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES OF DIFFERENT LOCALIZATION**

*Fedorenko A.S., Burbello A.T., Gaikovaya L.B.*

◆ **Resume.** In work the reasons of preservation of high frequency of recurring of chronic infectious-inflammatory diseases are analyzed. Possibilities of microbiological, immunological methods of research are estimated, on their basis approaches to selection of pharmacotherapy which will allow to reduce frequency of recurring of chronic infectious-inflammatory diseases at patients in ambulatory conditions are developed.

◆ **Key words:** chronic infectious-inflammatory diseases; buffy coat; immune status.

## ◆ Информация об авторах

*Федоренко Анастасия Сергеевна* – врач клинический фармаколог. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». 195067, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: asf.83@mail.ru.

*Fedorenko Anastasiya Sergeevna* – MD, clinical pharmacologist. I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 195067, Russia. E-mail: asf.83@mail.ru.

*Бурбелло Александра Тимофеевна* – д.м.н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». 195067, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: at-burbello@yandex.ru.

*Burbello Alexandra Timofeevna* – MD, PhD, Dr Mer Sci, professor. Department of Therapy and Clinical Pharmacology, clinical pharmacologist. I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 195067, Russia. E-mail: at-burbello@yandex.ru.

*Гайковая Лариса Борисовна* – д.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, заведующая центральной клинико-диагностической лабораторией. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова». 195067, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: largaykovaya@yandex.ru.

*Gaikovaya Larisa Borisovna* – MD, PhD, Dr Mer Sci, Associate of Professor Department of clinical laboratory diagnostic, Head of central clinical diagnostic laboratory. I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 195067, Russia. E-mail: largaykovaya@yandex.ru.

© В. С. Василенко, Ю. Б. Семенова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава России

**Резюме.** Изучены гормональные и иммунологические нарушения у спортсменов со стрессорной кардиомиопатией в различные периоды тренировочного цикла. Выявлены нарушения нормального соотношения кортизола и тестостерона, которые приводят к нарушению Т- и В-системы иммунитета, с развитием аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа. Эти нарушения чаще выявляются в переходный период тренировочного цикла. Установлено, что аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа у спортсменов являются ранним маркером развития стрессорной кардиомиопатии, эти спортсмены должны быть отнесены в группу риска.

**Ключевые слова:** стрессорная кардиомиопатия; аутоиммунные реакции; иммунитет; спортсмены.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ У ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

### ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних 20 лет зарегистрирован резкий рост спортивной кардиальной патологии. В ряде западноевропейских стран показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди спортсменов в 2,5 раза выше по сравнению с лицами, не занимающимися спортом. По данным американского национального регистра, отмечается существенное увеличение в последние годы доли кардиоваскулярных причин, в частности гипертрофии миокарда, в структуре внезапной смерти спортсменов. Одним из наиболее частых заболеваний сердечно-сосудистой системы у высококвалифицированных спортсменов является стрессорная кардиомиопатия (СКМП).

Основной причиной этой неблагоприятной ситуации является патологическая трансформация «спортивного сердца», признаки которой, по мнению большинства зарубежных авторов, имеют от 30 до 75% спортсменов. В основе как физиологических, так и патологических изменений «спортивного сердца» находится перестройка его архитектуры (ремоделирование, включающее изменение геометрии миокарда желудочков гипертрофического и дилатационного характера), а также пространственных взаимоотношений кардиомиоцитов, сопровождающееся иммунными и цитобиохимическими сдвигами. Накоплен значительный материал, касающийся непосредственного участия иммунной системы в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Иммунологические нарушения в ряде случаев становятся причиной развития аутоиммунных процессов, также участвующих в патогенезе стрессорной кардиомиопатии. Углубленное иммунологическое исследование спортсменов со стрессорной кардиомиопатией поможет взглянуть на это заболевание с новой точки зрения, а также использовать в случае необходимости иммунокоррекцию и усовершенствованные способы донологической диагностики.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования являлось изучение гормональных и иммунологических нарушений у спортсменов высокой квалификации со СКМП и выявление ранних маркеров ее развития.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 174 спортсмена, активно тренирующихся и выступающих в соревнованиях. Исследования проводились в подготовительном, соревновательном и переходном периодах тренировочного цикла. В них принимали участие лица мужского и женского пола. Все обследованные спортсмены имели высокую спортивную квалификацию: кандидаты в мастера спорта, мастера спорта и мастера спорта международного класса. В динамике (до и после развития СКМП) обследовалась группа из 25 спортсменов, включающая 14 мужчин и 11 женщин.

У всех спортсменов исследованы: уровень кортизола и тестостерона, факторы неспецифической защиты (фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индекс завершенности фагоцитоза), В-система

УДК: 613.65+616.12-009

иммунитета (количество В-лимфоцитов, иммуноглобулины крови: IgA, IgM, IgG, реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) спонтанная и стимулированная), Т-система иммунитета (содержание основных субпопуляций Т-лимфоцитов и РБТЛ спонтанная, стимулированная и индекс стимуляции — ИС). Для изучения аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа определялись: уровень антигена миокарда (АГ), антител (АТ) к антигену миокарда и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), а также индекс торможения миграции лейкоцитов (ИТМЛ) к антигену миокарда.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение уровня кортизола может быть одной из причин спортивного иммунодефицита. У большинства спортсменов нами установлен повышенный уровень кортизола по сравнению с лицами, не занимающимися спортом. По полученным данным в наибольшей степени высокий уровень кортизола оказывает супрессирующее действие на показатели неспецифической защиты, а поскольку неспецифическая защита является первой линией резистентности к инфекции, можно утверждать, что повышенный уровень кортизола (более 800 нМоль/л) может рассматриваться как фактор риска развития инфекционных процессов у спортсменов.

Нами установлено, что при СКМП у спортсменов мужчин происходит более выраженное повышение уровня кортизола по сравнению со спортсменами без СКМП —  $595 \pm 28,3$  против  $522,9 \pm 19,2$  нМоль/л ( $p < 0,05$ ).

Динамические наблюдения за спортсменами показали, что при развитии СКМП у мужчин наблюдается достоверное снижение уровня тестостерона и индекса анаболизма (соответственно:  $24,2 \pm 1,13$  и  $15,8 \pm 1,42$  нМоль/л при  $p < 0,01$ ;  $5,06 \pm 0,2$  и  $3,0 \pm 0,25\%$  при  $p < 0,01$ ). У женщин определяется увеличение уровня кортизола более чем в 1,5 раза (соответственно:  $605,1 \pm 85,4$  и  $349 \pm 58,9$  нМоль/л при  $p < 0,01$ ), при этом уровень тестостерона существенно не меняется (соответственно:  $1,1 \pm 0,1$  и  $0,9 \pm 0,1$  нМоль/л при  $p > 0,05$ ). За счет выраженного повышения уровня кортизола наблюдается достоверное снижение индекса анаболизма.

Таким образом, в генезе СКМП большую роль играет изменение соотношения кортизола и тестостерона, приводящее к снижению индекса анаболизма за счет повышения кортизола и снижения тестостерона. Полученные нами данные подтверждают мнение других авторов [1, 2, 3] о существенном значении сдвигов в продукции кортизола и тестостерона для развития СКМП у спортсменов.

Проведенные исследования подтвердили, что воздействие на организм хронического стресса, как физического, так и эмоционального генеза может явиться причиной кардиомиопатии у спортсменов, как непосредственно через повышение уровня кортизола, оказывающего влияние на метаболические процессы в кардиомиоцитах, так и опосредованно через влияние кортизола на функционирование иммунной системы, роль которой в патогенезе стрессорной кардиомиопатии отмечается многими исследователями.

Проведенное изучение активности фагоцитоза показало, что она снижена у спортсменов по сравнению с контрольной группой. Это снижение касается преимущественно женщин и в первую очередь женщин со СКМП. Именно у этих женщин определяются самые низкие значения индекса завершенности фагоцитоза. У спортсменов без СКМП фагоцитарная активность зависит от периода тренировочного цикла со снижением в соревновательный с последующим восстановлением в переходный период. У спортсменов со СКМП такой зависимости не определяется.

Сведения о количественном составе и функциональной активности В-лимфоцитов у спортсменов противоречивы, а при СКМП практически отсутствуют. Проведенное нами исследование В-системы иммунитета показало, что у спортсменов независимо от наличия или отсутствия СКМП как у мужчин, так и у женщин выявляется гиперфункция В-системы иммунитета, о чем свидетельствует увеличение количества В-лимфоцитов и повышении их функциональной активности.

Получены различия по функциональной активности В-лимфоцитов в тесте РБТЛ (спонтанной и стимулированной) в различные периоды тренировочного цикла между группами спортсменов со СКМП и без СКМП. Оказалось, что в соревновательный период в обеих группах происходит снижение функциональной активности В-лимфоцитов с последующим восстановлением в переходный период в группе спортсменов без СКМП. В группе спортсменов со СКМП в переходный период функциональная активность В-лимфоцитов еще более снижается. Так, РБТЛ стимулированная в группе спортсменов без СКМП в переходный период составила  $20611 \pm 1628$  имп/мин, в то время как у спортсменов со СКМП она оказалась равной  $15699 \pm 2916$  имп/мин, т.е. вдвое ниже ( $p < 0,05$ ).

Продукция иммуноглобулинов является важной функцией В-лимфоцитов. По данным некоторых исследователей, уровень иммуноглобулинов у спортсменов не зависит от интенсивности тренировочных нагрузок [6, 7] и не коррелируют с содержанием в крови В-лимфоцитов [4].

По нашим данным, при СКМП отмечается снижение уровня IgA в сыворотке крови у мужчин, а у женщин при СКМП изменений по сравнению с группой спортсменов без СКМП не получено.

Изучение клеточного звена иммунитета показало, что у спортсменов обеих групп происходит снижение количества Т-лимфоцитов (CD3) на фоне повышения CD16 и CD95. Снижение уровня Т-лимфоцитов, как у мужчин, так и у женщин идет параллельно со снижением цитотоксических лимфоцитов (CD8).

Повышение уровня натуральных киллеров (CD16) указывает на активацию работы иммунной системы у спортсменов и является компенсаторной реакцией на снижение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Значительное увеличение числа индукторов апоптоза (CD95), обеспечивающих запрограммированную гибель клетки по завершении иммунного ответа, в группе спортсменов имеет значение для своевременного удаления уже отработавших и потенциально опасных клеток с нарушенной структурой и функцией и способствует поддержанию гомеостаза в активно работающем организме.

Обращает на себя внимание, что снижение количества Т-лимфоцитов у спортсменов независимо от наличия или отсутствия СКМП сопровождается компенсаторным повышением их функциональной активности, что обеспечивает постоянство иммунного гомеостаза у спортсменов. При этом у спортсменов со СКМП происходит статистически достоверное снижение ИС (индекса стимуляции)  $24,8 \pm 1,4$  против  $33,5 \pm 2,9$  ( $p < 0,01$ ).

В соответствии с литературными данными (Landmann, et al., 1984; Edwards et al., 1984), под влиянием психоэмоциональных и физических нагрузок уровень цитотоксических лимфоцитов повышается в большей степени, чем хелперов. Однако в наших исследованиях у спортсменов наравне со снижением относительного числа Т-лимфоцитов (CD3) установлено снижение их субпопуляций — хелперов (CD4) и цитотоксических лимфоцитов (CD8).

В группе женщин со СКМП происходит существенное снижение общего числа Т-лимфоцитов, сопровождающееся увеличением до 73% доли лиц с низким уровнем Т-лимфоцитов хелперов. Это ведет к снижению иммунорегуляторного индекса, что свидетельствует о нарушении регуляции иммунных процессов в организме и является одним из диагностических признаков спортивного иммунодефицита [5]. В группе мужчин со СКМП, напротив, отмечается снижение цитотоксических лимфоцитов (CD8), но существенных изменений иммунорегуляторного индекса не отмечается.

В доступной литературе данных о влиянии различных по интенсивности нагрузок на иммунограмму спортсменов (мужчин и женщин) со СКМП в зависимости от периода тренировочного цикла нами не найдено.

В результате проведенных исследований установлено, что в группе мужчин со СКМП на подготовительном этапе происходит повышение уровня Т-лимфоцитов, а снижение иммунорегуляторного индекса при СКМП, как и у спортсменов без СКМП отмечается на соревновательном и переходном этапах тренировочного цикла. У женщин при СКМП уже на подготовительном этапе отмечаются признаки иммунодефицита — снижение уровня лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса на фоне высокого уровня В-лимфоцитов. На последующих этапах иммунорегуляторный индекс остается на низком уровне, незначительно повышаясь в переходный период.

Нами выявлены различия по функциональной активности Т-лимфоцитов в различные периоды тренировочного цикла в группах спортсменов со СКМП и без СКМП. В соревновательный период тренировочного цикла функциональная активность Т-лимфоцитов, как спонтанная, так и стимулированная снижается в обеих группах. Однако в группе спортсменов без СКМП в переходный период происходит восстановление функциональной активности Т-лимфоцитов, в то время как в группе спортсменов со СКМП наступает еще более выраженное снижение этого показателя.

В последнее время все большее внимание уделяется изучению аутоиммунных процессов у спортсменов. При нормальном функционировании организма происходит постоянный распад тканей и выход в кровь тканевых антигенов. Интенсификация обменных процессов при физических нагрузках усиливает этот процесс.

Нами было проведено изучение аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа у спортсменов без СКМП и со СКМП и в группе лиц, не занимающихся спортом.

Исследования антигена миокарда показало, что в группе спортсменов как со СКМП, так и при ее отсутствии имеет место повреждение миокарда, о чем свидетельствует увеличение антигена миокарда в системе циркуляции с развитием аутоиммунных реакций гуморального типа. Так, в группах спортсменов со СКМП и без СКМП антиген миокарда составил  $1,12 \pm 0,3$  и  $1,05 \pm 0,1$  ступеней при полном его отсутствии в контрольной группе.

В результате проведенных исследований выявлены различия в развитии аутоиммунных реакций гуморального типа в зависимости от формы СКМП.

Оказалось, что при СКМП, протекающей с нарушением процесса реполяризации, выявляются более высокие значения ЦИК как у юношей, так и у девушек по сравнению с аритмической формой. При этом у девушек повреждение миокарда наиболее выражено, так как у них определяется самый высокий уровень антигена миокарда.

В обеих группах спортсменов выявлена четкая зависимость титра антител к антигену миокарда от наличия или отсутствия антигена. Так, титр антител оказался выше при отсутствии антигена миокарда по сравнению с их титром при его наличии. Эти данные свидетельствуют о том, что антитела активно связывают антиген миокарда, поэтому он исчезает из системы циркуляции, что отражает высокую активность иммунного ответа.

Проведенные исследования показали, что в группе спортсменов со СКМП имеют место особенности иммунного ответа в различные периоды тренировочного цикла по сравнению с группой спортсменов без СКМП. Так, в соревновательный период повышается уровень антигена миокарда, при этом титр антител снижается, в переходный период, напротив, уровень антигена снижается, но растет титр антител. Что же касается ЦИК, то их уровень повышается как в соревновательный, так и в переходный период.

Эти данные свидетельствуют о том, что у спортсменов со СКМП имеет место более выраженная активность иммунного ответа при интенсивных физических нагрузках по сравнению со спортсменами без СКМП, у которых такая закономерность не получена.

Исследование клеточных аутоиммунных реакций по ИТМЛ показало, что он повышен в обеих группах спортсменов и не отличается у мужчин и женщин.

Изучение частоты повышения ИТМЛ у спортсменов с различными формами СКМП показало, что при форме, протекающей с нарушением процесса реполяризации, в 5 раз чаще имеет место повышение ИТМЛ по сравнению с аритмической формой. Эта разница наиболее выражена у женщин.

Выявлена зависимость клеточных аутоиммунных реакций от периода тренировочного цикла в группе спортсменов со СКМП. В соревновательный период повышается ИТМЛ, в переходный период этот показатель нормализуется. Эти данные свидетельствуют об усилении аутоиммунных реакций клеточного типа в соревновательный период. В группе спортсменов без СКМП такой зависимости выявлено не было.

Таким образом, как у спортсменов со СКМП, так и при ее отсутствии имеют место аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа к антигену

миокарда. Однако эти реакции наиболее выражены у спортсменов со СКМП, особенно протекающей с нарушением процесса реполяризации. Выраженность этих реакций зависит от периода тренировочного цикла.

Следует считать, что у спортсменов, у которых отсутствует клинически определяемая СКМП, выявленные аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа к антигену миокарда являются ранними маркерами развития СКМП. Эти спортсмены могут быть отнесены в группу риска.

## ВЫВОДЫ

1. При СКМП определяется нарушение нормального соотношения гормонов (кортизола и тестостерона), что приводит к нарушению регуляции Т и В-системы иммунитета с развитием аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа. Этому способствует повышение уровня сердечного антигена, вследствие цитолиза кардиомиоцитов, что вызывает повреждение миокарда.
2. У спортсменов со СКМП выявляются снижение фагоцитоза, гиперфункция В-системы иммунитета с нарушением функциональной активности В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, наиболее выраженной в переходный период тренировочного цикла.
3. Аутоиммунные реакции гуморального и клеточного типа к антигену миокарда наиболее выражены у спортсменов со СКМП, выявление этих реакций у спортсменов без СКМП является ранним маркером развития СКМП, и эти спортсмены должны быть отнесены в группу риска.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова Е.А. Спортивное сердце: стрессорная кардиопатия. — М.: Советский спорт, 2007. — 200 с.
2. Гаврилова Е.А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов. — М.: Советский спорт, 2009. — 192 с.
3. Земцовский Э.В., Гаврилова Е.А., Бондарев С.А. Аритмический вариант клинического течения стрессорной кардиомиопатии // Вестник аритмологии. — 2002. — С. 19–27.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность. — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: НГМА, 2003. — 443 с.
5. Шубик В.М., Левин М.Я. Иммуитет и здоровье спортсменов. — М.: ФиС, 1985. — 175 с.
6. Filaire E., Lac G., Pequignot J.M. Biological, hormonal, and psychological parameters in professional soccer players throughout a competitive season // Percept. Mot. Skills. — 2003. — Vol. 97, № 3. — P. 1061–1072.
7. Pyne D.B., McDonald W.A., Gleeson M. et al. Mucosal immunity, respiratory illness, and competitive perfor-

mance in elite swimmers // Med. Sci. Sports Exerc. — 2001. — Vol. 33, N 3. — P. 348–353.

### **PATHOGENETIC MECHANISMS OF STRESS CARDIOMYOPATHY IN HIGH-QUALIFIED SPORTSMEN**

*Vasilenko V.S., Semenova Yu.B.*

◆ **Resume.** Hormonal and immune disturbances were investigated in high-qualified sportsmen during different periods of training cycle. Changed correlation of cortisol and testosterone levels was revealed. This fact is directly associated with significant immune dysfunction of T- and B-systems which leads to progression of cellular and humoral autoimmune reactions. These changes occur in the transitional period of the training cycle. It was confirmed that autoimmune reactions may be considered as the earliest markers of stress cardiomyopathy. Those sportsmen who develop these reactions must be classified as a risk-group.

◆ **Key words:** stress cardiomyopathy; autoimmune reactions; immunity; sportsmen.

#### ◆ Информация об авторах

*Василенко Владимир Станиславович* — д.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: [vasilenkovladi@yandex.ru](mailto:vasilenkovladi@yandex.ru).

*Vasilenko Vladimir Stanislavovich* — Dr Med Sci., Assistant Professor of Department of Hospital Therapy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: [vasilenkovladi@yandex.ru](mailto:vasilenkovladi@yandex.ru).

*Семенова Юлия Борисовна* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: [ulasema@rambler.ru](mailto:ulasema@rambler.ru).

*Semenova Yuliya Borisovna* — MD, PhD, Associate Professor of Department of Hospital Therapy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: [ulasema@rambler.ru](mailto:ulasema@rambler.ru).

© Р. А. Закирходжаев

Ташкентский институт  
усовершенствования врачей МЗ РУз

**Резюме.** Целью данной работы явилась оценка эффективности метода профилактики центральной серозной хориопатии у больных с ямкой ДЗН. Материалом исследования послужили данные 19 больных (38 глаз) с ямками ДЗН, сопровождавшихся аномалиями рефракции и дистрофиями сетчатки, находившихся на лечении в Республиканской клинической офтальмологической больнице Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан с 2010 по 2012 гг. На основании полученных результатов доказана эффективность профилактической нейропротекторной терапии у пациентов с ямкой диска зрительного нерва, что позволяет снизить риск развития центральной серозной хориопатии и избежать потери зрительных функций.

**Ключевые слова:** ямка диска зрительного нерва; центральная серозная хориопатия.

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЯМККОЙ ДИСКА ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Частота выявляемой врожденной патологии органа зрения составляет 2–4%. Из них аномалии диска зрительного нерва (ДЗН) — 15%, сопровождающиеся снижением зрительных функций — 7%. Многие врожденные аномалии могут являться причиной патологических состояний в подростковом или взрослом периоде, например: ямка, косое вхождение, друзы ДЗН, амавроз Лебера и т. д., которые составляют до 3% [3, 5].

Предполагается, что развитие ямок ДЗН связано с внедрением складок рудиментарной ткани сетчатки в пространство зрительного нерва. Отмечаются изменения края диска с образованием кармана, иногда заполненного глиальной тканью. Между макулой и диском в сетчатке уменьшено количество нервных волокон, нейроэпителлия и наружного зернистого слоя. При расположении ямки в височном отделе у пациентов часто наблюдается развитие центральной серозной хориопатии [1, 2, 4].

Разработка мероприятий для профилактики развития центральной серозной хориопатии у больных с ямкой ДЗН остается одним из важных направлений в офтальмологии и требует поиска новых более эффективных методов.

*Целью* данной работы явилась оценка эффективности метода профилактики центральной серозной хориопатии у больных с ямкой ДЗН.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили данные комплексного обследования 19 больных (38 глаз) с ямками ДЗН, сопровождавшимися аномалиями рефракции и дистрофиями сетчатки, находившихся на лечении в Республиканской клинической офтальмологической больнице Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан с 2010 по 2012 гг.

Всем больным проведены стандартные офтальмологические методы обследования: сбор анамнеза, визометрия, тонометрия, рефрактометрия, периметрия на белый, красный, зеленый, синий цвета, офтальмоскопия с фоторегистрацией глазного дна, оптическая когерентная томография, исследование критической частоты слияния мельканий, электрофизиологические методы исследования (ЭРГ, ЗВП). При необходимости обследование было дополнено магнитной резонансной томографией (МРТ) головного мозга, консультативными осмотрами терапевта, невропатолога или нейрохирурга.

С целью оценки эффективности предложенных профилактических мероприятий больные были подразделены на 2 группы. Первую группу (9 больных; 18 глаз) составили пациенты, которым назначалась традиционная терапия лечения ямки ДЗН и аномалий рефракции (витаминотерапия, ангиопротекторы, антиоксиданты, барьерная лазеркоагуляция сетчатки).

Пациенты второй группы (10 больных; 20 глаз), наряду с традиционными методами, получали нейропротекторную терапию (Церебролизин — по 0,5 мл парабульбарно № 10 и Нуклео ЦМФ форте по 2,0 внутримышечно № 6).

УДК: 617.731-001

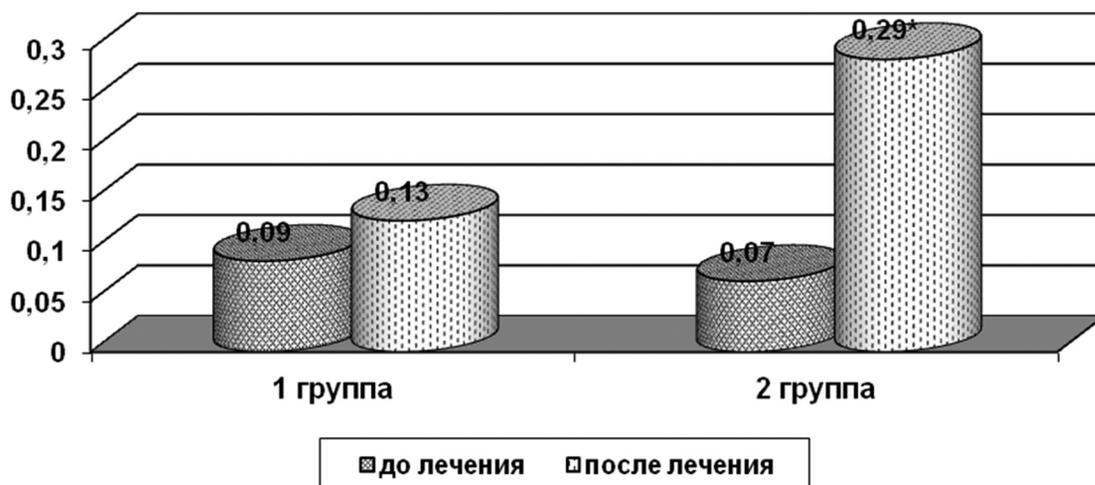


Рис. 1. Динамика показателей остроты зрения в обследуемых группах (\* $p < 0,05$ )

Сроки повторного обследования: 3, 6, 10, 30, 180 дни. За результаты лечения принимались данные на 180 день обследования.

Группы были рандомизированы по полу, возрасту, основному заболеванию и зрительным функциям.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При оценке эффективности комплексной терапии нами было установлено, что если до лечения острота зрения в 1-й группе составила  $0,09 \pm 0,02$ , а во 2-й группе —  $0,07 \pm 0,02$ , то после лечения величины этих показателей повысились в 1-й группе до  $0,13 \pm 0,02$ , а во 2-й группе — до  $0,29 \pm 0,01$  (рис. 1).

В результате традиционного лечения в 1-й группе острота зрения повысилась на  $0,048 \pm 0,01$ , а во 2-й группе с включением нейропротекторов и лазерной коагуляции — на  $0,19 \pm 0,05$ . Острота

зрения во второй группе имела достоверное различие с исходными показателями ( $p < 0,05$ ), в отличие от первой группы.

При изучении данных электрофизиологического исследования нами также была отмечена тенденция к улучшению показателей зрительно вызванных потенциалов (ЗВП), электроретинограмм (ЭРГ) и критической частоты слияния мельканий (КЧСМ). Полученные данные представлены в виде диаграммы на рисунке 2.

При использовании нейропротекторной терапии в комплексном лечении ямки ДЗН отмечалось более существенное улучшение электрофизиологических показателей, особенно ЗВП и КЧСМ, в отличие от показателей 1 группы больных.

Центральная серозная хориопатия развилась на 3-х глазах в 1 группе наблюдения и ни в одном случае во 2 группе.

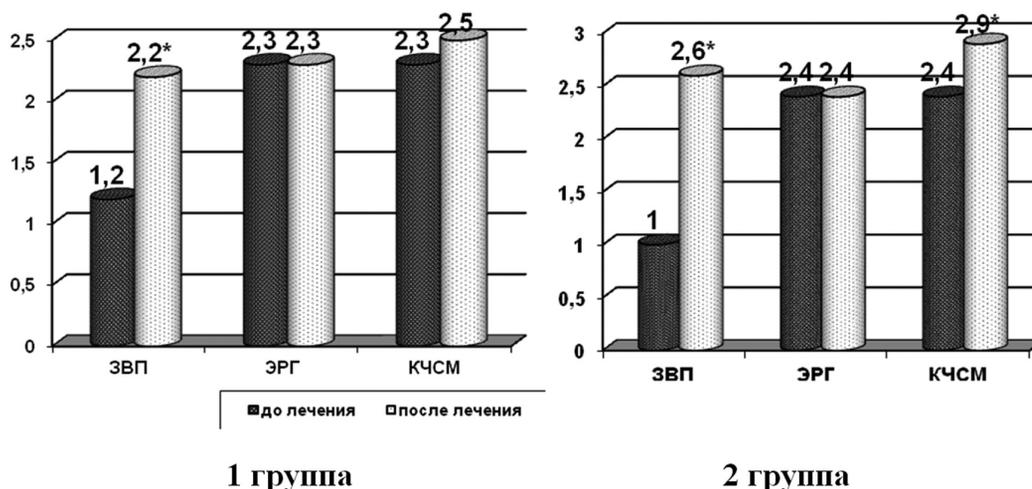


Рис. 2. Результаты изменений электрофизиологического исследования в процессе лечения (\* $p < 0,05$ )

При далеко зашедших стадиях заболевания проводились повторные курсы лечения с целью снижения риска развития отслойки сетчатки и потери зрительных функций.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов считаем целесообразным назначение нейропротекторной терапии с целью профилактики развития центральной серозной хориопатии у больных с ямкой зрительного нерва. Использование нейропротекторов, наряду с традиционной терапией, у больных с ямкой диска зрительного нерва положительно влияет на динамику показателей остроты зрения, ускоряя восстановление зрительных функций.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Асланова В.С.* Врожденные аномалии зрительного нерва и отслойка сетчатки. // X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Федоровские чтения—2012». — М., 2012. — С. 89.
2. *Гусева М.Р., Дубовская Л.А.* Эффективность применения церебролизина при заболеваниях зрительного нерва у детей раннего возраста. // Вестн. офтальмологии. — 2005. — № 3. — С. 17–19.
3. *Мосин И.М.* Врожденные аномалии зрительного нерва. // В кн.: Зрительные функции и их коррекция у детей. Под ред. Аветисова С.Э., Кашенко Т.П., Шамшиновой А.М. — М.: «Медицина», 2005. — С. 687–752.
4. *Шермет Н.Л., Полунин Г.С., Овчинникова А.Н.* Экспериментальное обоснование использования нейропротектора семакса в лечении заболеваний зрительного нерва. // Вестн. офтальмологии. — 2004. — № 6. — С. 25–27.
5. *Chiu T.Y., Fan D.S., Chu W.C.* Ocular manifestations and surgical management of lid coloboma in a Chinese infant with linear nevus sebaceous syndrome. // J. Pediatr. Ophthalmol. Strab. — 2004. — Vol. 41, N 5. — P. 312–314.

### CLINICAL MANAGEMENT OF THE PATIENTS WITH OPTIC DISC PIT

*Zakirhodjaev R.A.*

◆ **Resume.** The study purpose was to evaluate the effectiveness of the central serous choroidopathy prevention method in patients with optic nerve pit. Material and methods: 19 patients (38 eyes) with optic nerve pit associated with refractive anomalies and retinal dystrophy which had been treated in Republican Eye Hospital in 2010–2012. According to obtained results the effectiveness of prophylactic neuroprotective therapy in patients with optic disc pit has been proven, which allows reducing the risk of central serous choroidopathy and avoiding the loss of visual function.

◆ **Key words:** optic nerve pit; central serous choroidopathy.

### ◆ Информация об авторе

*Закирходжаев Рустам Асралович* — докторант кафедры Офтальмологии. Ташкентский институт усовершенствования врачей МЗ РУз. 100007, Узбекистан, Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Паркент, д. 51.  
E-mail: oftalmtiuv@mail.ru.

*Zakirhodjaev Rustam Asralovich* — MD, PhD, Associate Ophthalmology Department. Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Ministry of Health, Uzbekistan. 51, Parkent St., Mirzo Ulugbek district, Tashkent, 100007, Uzbekistan.  
E-mail: oftalmtiuv@mail.ru.

© К.А. Шемеровский<sup>1</sup>,  
В.И. Овсянников<sup>1</sup>, Х.Ч. Нгуен<sup>4</sup>,  
О.И. Сенив<sup>2</sup>, Ю.К. Успенская<sup>3</sup>,  
В.Ф. Митрейкин<sup>3</sup>

## УРОВНИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ–МЕДИКОВ С РЕГУЛЯРНЫМ И НЕРЕГУЛЯРНЫМ РЕКТАЛЬНЫМ РИТМОМ

<sup>1</sup>ФГБУ НИИ экспериментальной  
медицины СЗО РАМН;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»

Минздрава России;

<sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова»  
Минздрава России;

<sup>4</sup>Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова

**Резюме.** Исследовали уровни качества жизни у трех групп студентов: педиатров, гигиенистов и лечебников в зависимости от регулярности ректального ритма. Показано, что у студентов-педиатров с регулярным ректальным ритмом (РРР) доминировал оптимальный уровень качества жизни (80–100 % от максимально возможного), а у их коллег с нерегулярным ректальным ритмом (НРР) преобладал посредственный уровень качества жизни (40–60 %). У студентов-гигиенистов с РРР выраженная тревога и бессонница встречались в 2,6–3,2 раза реже, чем у их коллег с НРР. У студентов-лечебников с РРР уровень качества жизни (по параметрам физической активности, повседневной деятельности и отсутствию боли) был существенно выше (74 %), чем у их коллег при НРР (65 %). РРР является фактором высокого уровня качества жизни, а НРР ассоциирован с понижением уровня качества жизни студентов-медиков.

**Ключевые слова:** качество жизни; регулярный, нерегулярный ректальный ритм; циркадианный ритм.

Регулярность ритма кишечника является одним из признаков нормальной жизнедеятельности всего организма человека, поскольку практически для всех его функций характерна периодическая активность в виде циркадианных (околосуточных,  $24 \pm 4$  ч) ритмов. Циркадианные ритмы проявляются периодической сменой активности мозга в виде суточного цикла сон-бодрствование, ежевечерним повышением температуры тела, артериального давления, частоты сердечбиений и их ночным понижением. Суточные ритмы характерны практически для всех систем организма, включая нервную, эндокринную, пищеварительную, иммунную и другие [3, 6, 18, 20]. Физиологически нормальным является циркадианный ритм системы пищеварения в виде дневного питания и ночного «физиологического голодания», при ежедневном питании физиологически нормальным является ежедневное опорожнение кишечника [1, 12, 13]. Вместе с тем в последнее время в медицинских источниках доминирует представление о том, что нерегулярный ритм эвакуаторной функции кишечника (с частотой от 3 раз в день до 3 раз в неделю) является якобы нормальным [19, 21, 22]. Многие исследователи считают, что нерегулярность стула якобы характерна в норме как для детей старше 3 лет [5, 7, 11], так и для взрослых [2, 4, 8, 10], хотя это не совсем физиологично.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

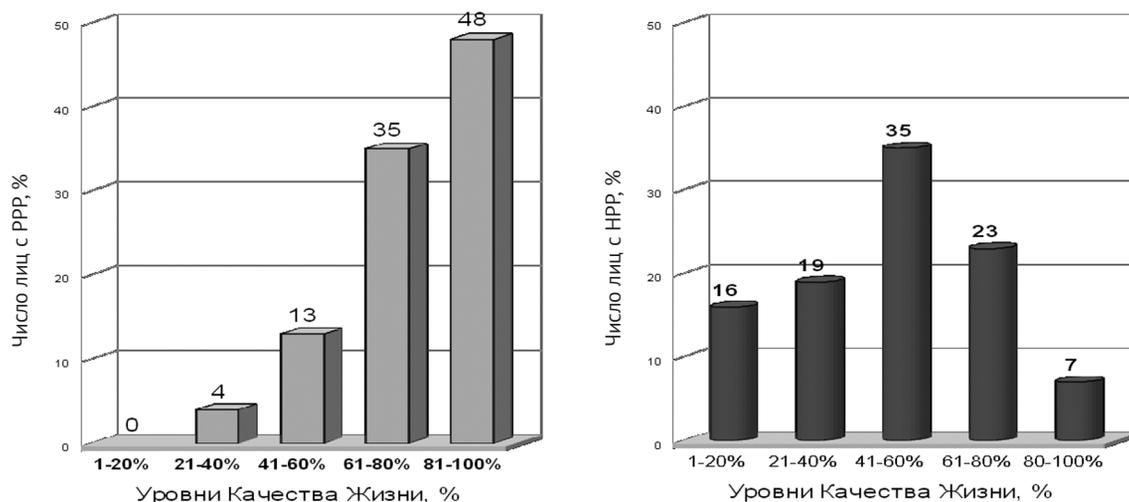
В связи с тем, что данные о регулярности ритма кишечника остаются весьма противоречивыми, целью данной работы было исследование показателей качества жизни у лиц с регулярным ректальным ритмом (РРР) по сравнению с показателями качества жизни у лиц с нерегулярным ректальным ритмом (НРР).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 306 молодых лиц в возрасте от 17 до 25 лет. Первая группа лиц — 100 студентов-педиатров (77 женщин и 23 мужчины), вторая группа лиц — 100 студентов-гигиенистов (78 женщин и 22 мужчины), третья группа лиц — 106 студентов-лечебников (73 женщины и 33 мужчины).

Показатели качества жизни у студентов-педиатров определяли по 100-балльной шкале, выделяя 5 уровней: нижайший уровень (до 20% от оптимального), низкий (до 40%), посредственный (до 60%), хороший (до 80%), высокий (до 100%) [16]. Показатели качества жизни у студентов-гигиенистов выявляли с помощью теста «Нервно-психическая адаптация», разработанного Гурвичем И.Н. (1992) в Психоневрологическом научно-исследовательском институте имени В.М. Бехтерева [9]. Уровни качества жизни у студентов-лечебников определяли с помощью адаптированного варианта метода SF-36 [17], а также путем сбора анамнеза с учетом числа жалоб и числа принимаемых лекарств. Одновременно с определением уровней качества жизни использовали метод хроноэнтерографии [14]. Хроноэнтерография — это недельный мониторинг циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника с выявлением частоты стула и его акрофазы — обычного момента эвакуаторной функции кишечника в течение четырех перио-

УДК: 616.3-008.1:613



**Рис. 1. Встречаемость различных уровней качества жизни у студентов-педиатров с регулярным (PPP) и нерегулярным ректальным ритмом (HPP)**

дов суток: утром (06:00–12:00), днем (12:00–18:00), вечером (18:00–24:00) или ночью (24:00–06:00). Регулярный ректальный ритм (PPP) диагностировали при наличии ежедневной эвакуаторной функции кишечника с частотой не ниже 7 раз в неделю. Нерегулярный ректальный ритм (HPP) диагностировали при нарушении циркадианного (ежедневного) ритма эвакуаторной функции кишечника с частотой от 1–2 до 5–6 раз в неделю. Выделяли три стадии тяжести HPP: первая стадия (легкая) — при частоте стула 5–6 раз в неделю, вторая стадия (умеренная) — при частоте стула 3–4 раза в неделю, третья стадия (тяжелая) — при частоте стула 1–2 раза в неделю. Сравнительный анализ проводили между лицами с PPP и субъектами с HPP. Достоверность различий средних определяли по размаху их варьирования при уровне достоверности 95%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследование 100 студентов-педиатров показало, регулярный ректальный ритм (PPP) имел место только у 23 из 100 обследованных студентов (у 23%). Нерегулярный ректальный ритм (HPP) при частоте стула от 1–2 до 5–6 раз в неделю был диагностирован у остальных 77 человек (77%). Среди лиц с HPP нерегулярность первой степени тяжести (5–6 раз в неделю) была обнаружена у 39% студентов, нерегулярность ритма стула второй степени тяжести (3–4 раза в неделю) — у 31% обследованных, а нерегулярность третьей степени тяжести (1–2 раза в неделю) — у 7% студентов-педиатров. Среди лиц с HPP вечерняя фаза ритма стула встречалась в 1,4 раза чаще утренней. У лиц PPP доминировала кратность стула 1–2 раза в день, а у лиц с HPP доминировала кратность стула 1 раз в день,

что косвенно свидетельствует о более адекватном уровне питания у лиц с регулярным циркадианном ритмом эвакуаторной функции кишечника. Кроме того, обнаружено, что слабительные средства принимали только студенты-педиатры с HPP.

Высокий уровень качества жизни (в диапазоне от 81% до 100% от оптимального) был выявлен почти у каждого второго студента-педиатра с PPP (у 48% обследованных лиц) (рис. 1). Среди лиц с HPP высокий уровень качества жизни был отмечен лишь у 7% студентов-педиатров. Следовательно, для лиц, соблюдающих циркадианность (ежедневность) ритма эвакуаторной функции кишечника, вероятность высокого уровня качества жизни почти в 7 раз выше, чем для субъектов с нарушенным циркадианном ритмом кишечника.

Нижайший уровень качества жизни (до 20% от оптимального) был выявлен у 16% студентов-педиатров с HPP, но не был отмечен ни у одного студента с PPP. Следовательно, нерегулярность циркадианного ритма кишечника является фактором риска, способствующим вероятности понижения уровня качества жизни. Регулярность циркадианного ритма кишечника исключает возможность резкого понижения уровня качества жизни.

Таким образом, 77% студентов-педиатров страдают нерегулярностью ректального ритма, что ассоциировано с понижением уровня качества жизни и приемом слабительных. Более двух третей студентов нуждается в ранней профилактике патологии толстой кишки. Это может быть реализовано путем восстановления регулярности суточного ритма прямой кишки с помощью улучшения качества питания и адекватного соблюдения утренней акрофазы циркадианного ритма опорожнения кишечника.

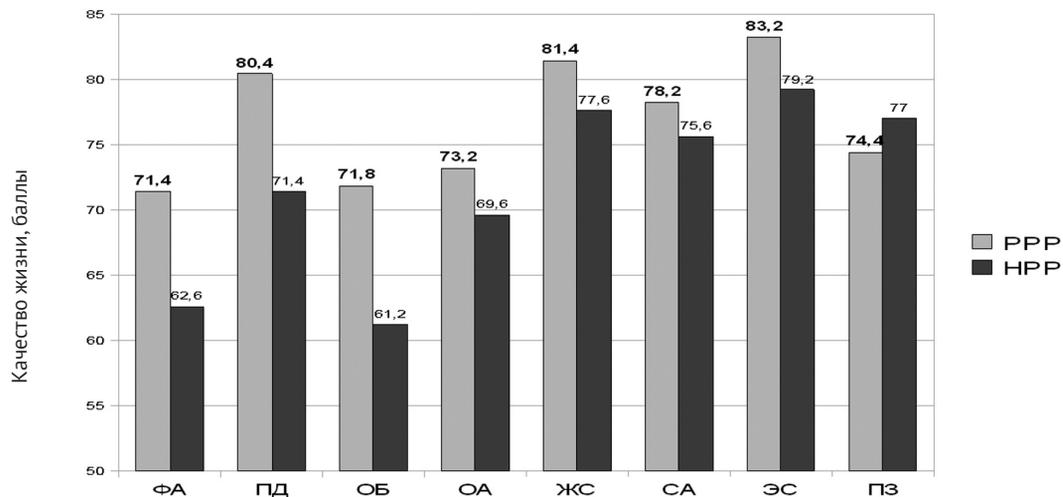


Рис. 2. Уровни качества жизни у студентов-лечебников с регулярным (PPP) и нерегулярным ректальным ритмом (HPP). ФА – физическая активность, ПД – повседневная деятельность, ОБ – отсутствие боли, ОС – общее состояние, ЖС – жизнеспособность, СА – социальная активность, ЭС – эмоциональное состояние, ПЗ – психическое здоровье

Из 100 обследованных студентов-гигиенистов PPP с частотой стула не ниже 7 раз в неделю был выявлен у 40 человек, а у 60 субъектов было диагностировано нарушение регулярности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в виде HPP. Первая степень тяжести HPP (5–6 раз в неделю) была выявлена у 16 из 60 субъектов (27%). Вторая степень тяжести HPP (3–4 раза в неделю) была диагностирована у 27 из 60 студентов (45%). Третья степень тяжести HPP (1–2 раза в неделю) была обнаружена у 17 из 60 обследованных студентов (28%).

У студентов-гигиенистов с PPP обнаружено преимущественно 1–2 жалобы на неадекватное функционирование систем организма, а у их коллег с HPP — преимущественно по 3–4 жалобы на разные системы организма. По данным теста нервно-психической адаптации, 10% студентов с HPP имели симптомы нервно-психической патологии, а среди студентов с PPP таких было 2,5%. Следовательно, нерегулярность ректального ритма способствует повышению риска нервно-психической патологии в 4 раза. Выраженные симптомы тревоги были констатированы в 2,6 раза чаще у лиц с HPP, чем у студентов с PPP. Расстройство сна у студентов с HPP встречалось в 3,2 раза чаще, чем у лиц с PPP. Чувство беспричинного страха у студентов с HPP встречалось в 2,6 раза чаще, чем у лиц с PPP. Чрезмерное чувство вины было характерно для 8% студентов с HPP, но не выявлено ни у одного студента с PPP.

Обезболивающие средства принимали 32 студента с HPP (53%), но лишь 11 студентов с PPP (28%). Следовательно, необходимость приема обезболивающих средств у субъектов с HPP была выражена почти в 2 раза больше, чем у лиц с PPP.

Таким образом, одновременное исследование регулярности ритма эвакуаторной функции кишечника и тестирование нервно-психической адаптации показало, что качество жизни, связанное со здоровьем, у студентов-гигиенистов с PPP (при регулярной частоте стула 7 раз в неделю) было существенно выше, чем у их коллег с HPP (при частоте стула 1–6 раз в неделю).

Обследование 106 студентов-лечебников показало, что среди лиц с PPP (ежедневный стул — 7 раз в неделю) оказалось 22 женщины и 21 мужчина (43 человека), а среди субъектов с HPP (стул реже 7 раз в неделю, от 1–2 до 5–6 раз в неделю) оказались 51 женщина и 12 мужчин (63 человека). Следовательно, склонность к нерегулярности функционирования кишечника у обследованных женщин была почти в 4 раза более выражена, чем у мужчин.

Исследование уровня качества жизни у студентов-лечебников показало (рис. 2), что по семи показателям опросника SF-36 этот уровень для лиц с PPP (с ежедневным стулом) был выше, чем у субъектов с HPP (с неежедневным стулом).

По основным трем показателям качества жизни различие их уровней было существенно выше для лиц с PPP по сравнению с субъектами с HPP. Так, уровень физической активности у лиц с PPP (71,4 балла) был существенно выше, чем таковой для субъектов с HPP (62,4 балла) ( $p < 0,05$ ). Уровень повседневной деятельности у лиц с PPP (80,4 балла) был существенно выше, чем для субъектов с HPP (71,4 балла) ( $p < 0,05$ ). Показатель качества жизни, свидетельствующий об отсутствии боли, у лиц с PPP (71,8 балла) был почти на 10 баллов выше, чем для субъектов с HPP (61,2 балла) ( $p < 0,05$ ). Остальные показате-

тели качества жизни достоверно не отличались у лиц с РРР и НРР.

Жалобы на функционирование пищеварительной системы у студентов с НРР встречались (у 51% обследованных) в 1,5 раза чаще, чем у их коллег с РРР (33% лиц). Жалобы на функционирование центральной нервной системы у лиц с РРР (у 42% студентов) встречались на 30% реже, чем у субъектов с НРР (у 54% студентов). Следовательно, регулярность функционирования кишечника у студентов-лечебников с РРР ассоциирована с меньшим числом жалоб, чем у их коллег с НРР.

У студентов-лечебников склонность к приему слабительных, жаропонижающих и обезболивающих средств среди лиц с РРР была существенно (в 1,4–2 раза) более выраженной, чем для субъектов с НРР.

Таким образом, качество жизни студентов-лечебников с РРР было существенно выше, чем у студентов-лечебников с НРР, что подтверждается меньшим числом жалоб и меньшей склонностью к приему лекарств у лиц с физиологически нормальным циркадианным ритмом эвакуаторной функции кишечника.

В целом, исследование уровней качества жизни у трех групп студентов-медиков, с учетом предъявленных ими жалоб, выявленных у них симптомов и с учетом количества принимаемых ими лекарств, свидетельствует о том, что качество жизни лиц с нерегулярным ритмом кишечника существенно ниже, чем у лиц с регулярным (ежедневным) ритмом эвакуаторной функции кишечника.

В связи с тем, что нарушение ритма кишечника в виде запоров является доказанным фактором риска колоректального рака [8, 15], а также учитывая тот факт, что заболеваемость раком толстой кишки у населения Санкт-Петербурга (более 2,5 тысяч новых случаев ежегодно) стала лидером онкологической заболеваемости, ранняя диагностика самых начальных стадий нерегулярности циркадианного ритма кишечника у лиц молодого возраста (с функциональной патологией) может способствовать профилактике тяжелой органической (онкологической) патологии кишечника.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Аминев А.М.* Руководство по колопроктологии – М., 1965. – Т. 1. – 518 с.
2. *Буторова Л.И.* Запоры: маленькие трагедии и большие проблемы: (пособие). – М.: 4 ТЕ Арт, 2011. – 28 с.
3. *Гайтон А.К.* Медицинская физиология. – М.: Логосфера, 2008. – 1296 с.
4. *Гриневич В.Б., Симаненков В.И., Успенский Ю.П., Кутуев Х.А.* Синдром раздраженного кишечника (клиника, диагностика и лечение). – Санкт-Петербург, 2000. – 59 с.
5. *Думова Н.Б., Новикова В.П.* Хронические запоры у детей. Пособие для врачей. – Санкт-Петербург, 2008. – 100 с.
6. *Комаров Ф.И.* Хронобиология и хрономедицина. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
7. *Корниенко Е.А.* Применение полиэтиленгликоля в лечении хронических запоров у детей. // *Детская гастроэнтерология.* – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 11–15.
8. *Маев И.В., Самсонов А.А.* Синдром хронического запора – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2005. – 96 с.
9. *Овчинников Б.В., Дьяконов И.Ф., Богданова Л.В.* Психическая предпатология (превентивная диагностика и коррекция). – СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2010. – 368 с.
10. *Парфенов А.И.* Энтерология. – М.: Триада-Х, 2002. – 744 с.
11. *Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е.* Синдром раздраженной кишки у детей. // *Вопросы современной педиатрии.* – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 12–17.
12. *Фролькис А.В.* Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта. – Л.: Наука, 1991. – 224 с.
13. *Хэгглин Р.* Дифференциальная диагностика внутренних болезней. – М.: Миклош, Инженер. – 1993. – 794 с.
14. *Шемеровский К.А.* Хроноэнтерография – мониторинг околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника. // *Бюлл. экспер. биол. и мед.* – 2002. – Т. 133, № 5. – С. 582–584.
15. *Шемеровский К.А.* Запор – фактор риска колоректального рака. // *Клиническая медицина.* – 2005. – № 12. – С. 60–64.
16. *Шемеровский К.А.* Зависимость качества здоровья от регулярности эвакуаторной функции кишечника. // *Клиническая патофизиология.* – 2007. – № 1–2. – С. 64–66.
17. *Шемеровский К.А., Митрейкин В.Ф., Успенская Ю.К.* Зависимость уровня приема лекарств от регулярности циркадианного ритма кишечника. // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2012, № 1(37). – С. 112–115.
18. *Яковлев В.А., Шустов С.Б.* Суточные ритмы эндокринной системы у здорового и больного человека. – М.: Союзмединформ. – 1989. – 66 с.
19. *Drossman D., Corraziari E., Taley N.J. et al.* Rome II: A multinational consensus document on functional gastrointestinal disorders. // *Gut.* – 1999. – Vol. 45, N 2, Suppl. II. – P. 111–118.
20. *Halberg F., Watanabe H.* Chronobiology and Chronomedicine. – Tokyo. – Medical Review. – 1992. – 297 p.

21. *Tack J., Muller-Lissner S.* Лечение хронического запора: современная медикаментозная терапия и ее перспективы. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2009. – Т. 2, № 6. – С. 438–445.
22. *Talley N.J.* Conquering Irritable Bowel Syndrome – People's Medical Publishing House-USA, 2012. – 175 p.

#### LEVELS OF QUALITY OF LIFE OF MEDICAL STUDENTS WITH REGULAR AND IRREGULAR RECTAL RHYTHM

*Shemerovskiy K.A., Ovsiannikov V.I., Nguyen Huu Chung, Seniv O.V., Uspenskaya Yu.K., Mitreykin V.F.*

◆ **Resume.** The levels of quality of life and the regularity of rectal rhythm was investigated in three groups of students:

paediatricians, hygienists and general practitioners (GP). It was shown that students-paediatricians with regular rectal rhythm (RRR) have dominated the optimal level of quality of life (80%–100% from the maximum possible), while their colleagues with an irregular rectal rhythm (IRR) have dominated the moderate level of quality of life (40%–60%). Among students-hygienists with the RRR anxiety and insomnia were 2–3 times more rare than among their colleagues with IRR. Quality of life in students-GP with the RRR (according to the parameters of physical activity, daily activities and absence of pain) was significantly higher (74%) than in their colleagues with IRR (65%). RRR is the factor for a high level of quality of life, but IRR is associated with decreased levels of the quality of life of medical students.

◆ **Key words:** quality of life; regular; irregular; rectal; circadian rhythm.

#### ◆ Информация об авторах

*Шемеровский Константин Александрович* – д.м.н., ведущий научный сотрудник Отдела физиологии висцеральных систем. ФГБУ «Научно-исследовательского института экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: constshem@yandex.ru.

*Shemerovskiy Konstantin Aleksandrovich* – MD, PhD, Assistant Professor, Department for Physiology of Visceral Systems. Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 12, Akad. Pavlov St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: constshem@yandex.ru.

*Овсянников Владимир Иванович* – д.м.н., профессор, зав. Отделом физиологии висцеральных систем. ФГБУ «Научно-исследовательского института экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. E-mail: vladovs@mail.ru.

*Ovsiannikov Vladimir Ivanovich* – MD, PhD, Professor, Head of Department for Physiology of Visceral Systems. Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 12, Akad. Pavlov St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: vladovs@mail.ru.

*Нгуен Хуу Чунг* – ординатор, кафедра пропедевтики внутренних болезней. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, д. 47. E-mail: chung43@mail.ru.

*Nguyen Huu Chung* – department resident doctor, Department of internal medicine. I.I. Mechnikov Nord-West State Medical University. 47, Piskariovskiy prospect, St. Petersburg, 195067, Russia. E-mail: chung43@mail.ru.

*Сенив Оксана Игоревна* – студентка IV курса лечебного факультета. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ksanaseniv@mail.ru.

*Seniv Oksana Igorevna* – student. Department of internal medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ksanaseniv@mail.ru.

*Успенская Юлия Константиновна* – студентка VI курса лечебного факультета. СПбГМУ им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: uju.spb@mail.ru.

*Uspenskaya Julia Konstantinovna* – VI year student of the medical faculty. St. Petersburg State medical University named. academician I.P. Pavlov. 6/8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: uju.spb@mail.ru.

*Митрейкин Владимир Филиппович* – д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии. СПбГМУ им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: mvphch2742@mail.ru.

*Mitreykin Vladimir Filippovich* – doctor of medical science, Professor of the Department of pathological physiology. St. Petersburg State medical University named. academician I.P. Pavlov. 6/8, Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: mvphch2742@mail.ru.

© М.И. Соколова<sup>1</sup>, А.А. Акимов<sup>2</sup>,  
Ю.А. Шишкина<sup>3</sup>,  
М.В. Новожилова<sup>3</sup>,  
Г.Г. Алехина<sup>4</sup>

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИЗ СОЦИАЛЬНО НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ СЕМЕЙ

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И.И. Мечникова;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава России;

<sup>3</sup>СПб ГУЗ «Центр медицинской  
и социальной реабилитации для детей,  
оставшихся без попечения родителей  
им. В.В. Цимбалина»;

<sup>4</sup>ООО «Авена»

**Резюме.** Проведены исследования по выявлению частоты и основных причин развития белково-энергетической недостаточности у детей, находящихся в СПб ГУЗ «Центр медицинской и социальной реабилитации для детей, оставшихся без попечения родителей им. В.В. Цимбалина». Изучено состояние жизненно важных систем (нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной) у детей с БЭН. Представлена эффективность реабилитационных мероприятий у детей с БЭН с использованием пробиотического продукта на основе синбиотика Ламинолакт «Черничка», подтверждена безопасность его применения.

**Ключевые слова:** белково-энергетическая недостаточность; дисбиоз ЖКТ; «Центр медицинской и социальной реабилитации для детей, оставшихся без попечения родителей им. В.В. Цимбалина»; синбиотик Ламинолакт «Черничка».

Согласно данным НИИ питания РАМН, около 90% детского населения России испытывает недостаток в тех или иных витаминах и минералах [12]. К основным группам риска развития недостаточности питания относятся дети, проживающие в экологически неблагоприятных регионах, дети из социально неблагополучных семей, часто и длительно болеющие, а также дети с аллергическими заболеваниями.

Статистические данные последних лет показывают в России увеличение числа родителей, лишаемых родительских прав. В 2000 г. в РФ их число достигло 42 917, что на 7463 больше, чем в 1999 г., и в 3,5 раза больше, чем в 1993 г. В результате только в 2000 г. 53 073 ребенка пополнили ряды детей, оставшихся без попечения родителей [8]. В Санкт-Петербурге с 2004 по 2011 год численность выявленных и учтенных детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, постоянно снижается, однако абсолютное значение этого показателя в 2011 году (3072 ребенка) превышает почти в 2,6 раза значение показателя 1990 года [1]. Именно у таких детей и детей из социально неблагополучных семей наиболее часто отмечается хроническое расстройство питания с дефицитом массы тела (гипотрофия). Основным наиболее частым вариантом недостаточного питания является белково-энергетическая недостаточность (БЭН) [14, 16]. По данным ВОЗ, в развивающихся странах 20–30% детей раннего возраста имеют белково-энергетическую и другие виды недостаточности питания [17]. БЭН — это алиментарно-зависимое состояние, вызванное достаточным по длительности и/или интенсивности, преимущественно белковым и/или энергетическим голоданием, проявляющееся дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза организма в виде изменения основных метаболических процессов, водно-электролитного дисбаланса, изменения состава тела, нарушения нервной регуляции, эндокринного дисбаланса, угнетения иммунной системы, дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других органов и систем [10]. Безусловно, поддержание здоровья актуально в любом возрасте, но особенно важно в периоде детства, когда закладываются основы здоровья, активного долголетия, интеллектуального потенциала. Растущий организм быстро реагирует как на недостаток, так и избыток в питании тех или иных питательных веществ нарушением физического и психического развития, расстройством деятельности органов, несущих основную функциональную нагрузку, ослаблением иммунитета. Между тем, вопрос о состоянии здоровья детей, воспитывающихся в детских домах, до настоящего времени мало изучен [9]. Нет точных сведений о распространенности БЭН разной степени тяжести [7], крайне мало исследований, оценивающих безопасность и эффективность применения лекарственных средств у пациентов этой категории [15]. Эти проблемы являются очень актуальными, поскольку число детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, продолжает оставаться высоким.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частоты и степени БЭН у детей из социально неблагополучных семей и оценка эффективности комплекса лечебно-

УДК: 616.391+616-053.2./-058

реабилитационных мероприятий, в том числе использования синбиотика «Ламинолакт» при лечении функциональных нарушений ЖКТ у детей с БЭН.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на базе СПб ГУЗ «Центр медицинской и социальной реабилитации для детей, оставшихся без попечения родителей им. В. В. Цимбалына».

Использовались следующие методы обследования детей:

- 1) изучение анамнеза, объективный осмотр с оценкой трофологического статуса;
- 2) общеклинические методы исследования: клинический анализ крови, широкий спектр биохимических показателей, анализ мочи, бактериологическое исследование кала, копрограммы, включая обследования на глистную и протозойную инвазии, вирусный гепатит С и В, СПИД, сифилис.

Все дети были обследованы и осмотрены различными специалистами (неврологом, психиатром, кардиологом, отоларингологом, ортопедом, логопедом, гастроэнтерологом).

Оценка физического развития проводилась по центильным таблицам, индексом упитанности Чулицкой, Кетле II, по изменению тургора тканей, клиническим признакам гипополивитаминоза [13].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением находилось 800 детей в возрасте от 3 мес. до 11 лет. Исследования показали, что признаки белково-энергетической недостаточности имелись у 120 детей (15%), из них у 93,3% была БЭН I степени и только у 8 детей (3–9 лет) имелась БЭН II степени. Проявления недостаточности питания наблюдали у детей всех возрастных групп, однако чаще в возрасте до 3 лет (24%), у детей от 3 до 7 лет и 7–11 лет, соответственно, 14% и 7,5%.

У большинства детей имелись проявления витаминной недостаточности в виде хейлита, гингивита, глоссита, сухой кожи, повышенной ломкости сосудов. Для выяснения причин развития БЭН было обработано 59 историй болезни детей с БЭН. Анализ показал, что неблагополучия антенатального и интранатального периодов имелись у 61% женщин, из них токсикозы I и II половины беременности у 33,3%, различные соматические заболевания, курение, наркомания и прием алкоголя у 50,6%. Большинство женщин не наблюдались в женской консультации. У 16,7% детей в анамнезе отмечалась родовая травма. Из экзогенных причин доминировали алиментарные факторы:

все дети с БЭН на 1 году жизни находились на искусственном вскармливании, питались однообразно и нерегулярно, 13,5% детей голодали. Среди других экзогенных факторов преобладали: частые психотравмирующие ситуации, связанные с алкоголизмом родителей (52,7%), жестокое обращение с детьми (23,7%), отсутствие прогулок, проживание в антисанитарных условиях (32,2%). Большинство детей (59,3%) проживали в неполной семье. Как показало наше исследование, изменилась этиологическая структура патологии. Если раньше считалось, что гипотрофия (БЭН) чаще развивалась у детей первого года жизни и у 85% носила алиментарный характер (искусственное вскармливание), то в нашем исследовании выявлено, что у детей из неблагополучных семей ведущую роль играют социальные факторы: алкоголизм и наркомания родителей, безнадзорность, жестокое обращение с детьми.

Клиническое обследование детей выявило, что первое место по частоте и тяжести изменений занимала патология ЦНС — это перинатальное поражение нервной системы у детей 1–2 года и резидуальные — в более старшем возрасте. Так, 59,3% детей отставали в психо-речевом развитии, у 13,5% был нарушен сон, у 25,4% имел место синдром гипервозбудимости, у 30,5% астено-невротический синдром, у большинства детей был резко снижен интеллект и выявлена дизартрия. Необходимо отметить, что у доминирующего большинства детей (92%) были диагностированы различные нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата — плоско-вальгусная деформация стоп, нарушения осанки, сколиозы. Такие заболевания, как анемия, выявлены у 16,9%, изменения со стороны ССС в виде миокардиодистрофий у 5 детей — 8,4%, ложные хорды у 22%. Кроме указанной патологии у всех детей с БЭН имелась симптоматика неблагополучия со стороны ЖКТ. Она проявлялась диспептическими расстройствами в виде периодических дисфункций, рвот, вздутия живота, плохой адаптации к пищевым нагрузкам, болями в животе, выраженность которых зависела от возраста и тяжести БЭН. Эти изменения были вполне закономерны, т.к. известно, что при БЭН нарушаются функции всех отделов пищеварительного тракта, выраженность которых коррелирует с тяжестью дистрофии.

Учитывая характер жалоб, результаты обследования, мы расценивали выявленные изменения со стороны желудочно-кишечного тракта как проявления функциональной диспепсии, на фоне которой имели место дисбиотические нарушения различной степени тяжести, что подтверждалось

также изучением копрограмм, посевами кала на патогенную и условнопатогенную флору. Для диагностики тяжести дисбиоза кишечника у детей нами была использована классификация, разработанная В. Б. Гриневичем с соавторами (2003) [3], основанная на клинико-микробиологических данных, адаптированная в педиатрии И. М. Косенко, З. И. Пироговой (2009) [5]. Анализ 59 историй болезни детей с БЭН показал, что у всех из них диспептические явления и боли в животе были связаны с моторными нарушениями и дисбиозом, при этом чаще имел место дисбиоз II степени (39 детей — 66,1%), у 17 (28,8%) — I степени и у 3 (5%) — III степени. При изучении широкого спектра биохимических показателей крови (ALT, AST, белок и его фракции, сахар, холестерин, щелочная фосфатаза) нами не отмечены какие-либо изменения. Это объясняется тем, что среди обследованных доминировали дети с легкими формами БЭН.

Несомненный интерес представляют результаты лечения и реабилитации детей с БЭН в СПб ГУЗ «Центр медицинской и социальной реабилитации для детей, оставшихся без попечения родителей им. В. В. Цимбалына», где они находились от 3 недель до 2 месяцев. В процессе лечения принимали участие разные специалисты: невролог, психологи, дефектологи-логопеды и педиатры, которые координировали работу всех специалистов. Учитывая, что у всех детей с БЭН имелась патология ЦНС с различными проявлениями малой мозговой дисфункции (ММД), лечение было комплексным, включающим помимо медикаментозной терапии методы нормализации поведения, психотерапии, нейропсихологической коррекции. Среди реабилитационных мероприятий большое внимание уделяли поддержанию четкого распорядка дня (приему пищи, прогулкам на свежем воздухе, сну, занятиям с воспитателями, различной игровой деятельностью). Существенным дополнением терапии являлось использование таких немедикаментозных методов лечения, как массаж и физиотерапевтические процедуры. Лекарственная терапия назначалась по индивидуальным показаниям, особенно в тех случаях, когда психолого-педагогические методы для преодоления поведенческих и когнитивных нарушений не давали достаточного эффекта. Выбор безопасной лекарственной терапии у детей с БЭН представляет определенные сложности в связи с отсутствием достаточной информации и клинических исследований, позволяющих оценить особенности параметров фармакокинетики (степень всасывания, связывание с белками плазмы, объем распределения, общий клиренс, период полуэлиминации препаратов) у детей данной категории [15].

Поэтому при назначении медикаментозной терапии основной акцент был сделан на поливитамины, нотропы (чаще Пантогам), растительные успокаивающие препараты (Ново-Пассит, Валериану, Пу-стырник, Пион).

Важнейшим компонентом в реабилитации детей с БЭН, на наш взгляд, наряду с полноценным питанием, должна быть коррекция диспептических расстройств и дисбиоза ЖКТ. Пробиотики являются одними из наиболее безопасных и, следовательно, предпочтительных препаратов, способных оказать многостороннее благоприятное воздействие на состояние процессов пищеварения и органы ЖКТ [2, 4–6]. Отсутствие всасывания и системной биодоступности является залогом безопасности их применения у детей с БЭН. Комплексный синбиотик, пробиотический продукт на основе синбиотика Ламинолакт «Черничка», имеет ряд преимуществ в сравнении с другими пробиотиками для применения у детей с БЭН. В составе продукта содержатся живые молочнокислые бактерии *Enterococcus faecium* L-3  $10^6$ – $10^7$ /г (естественный компонент нормальной микрофлоры кишечника здорового человека, обладающий выраженным антогонизмом к патогенной и условнопатогенной микрофлоре за счет выработки бактериоцинов, а также стимулирует рост собственных бифидо- и лактобактерий за счет продукции факторов роста, обладает выраженной витаминобразующей активностью, продуцируя витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, РР, фолиевую кислоту, устойчив к действию соляной кислоты и широкому спектру антибиотиков, обладает высокой жизнеспособностью). Ламинолакт содержит очищенный соевый белок (источник широкого набора аминокислот), морскую капусту (источник микроэлементов, витаминов и альгинатов), пектины и растительную клетчатку клюквы и черники [13]. Для оценки эффективности пробиотического продукта на основе синбиотика Ламинолакт «Черничка» L-3 группа детей получала данный препарат по 2–3 драже 2 раза в день на протяжении 3 недель.

Критериями эффективности реабилитационных мероприятий со стороны ЦНС были: уменьшение замкнутости и тревожности, улучшение характеристик поведения, сна; дети стали более контактными, появился интерес к игровой деятельности, отмечена положительная динамика речевого развития, улучшилась моторика и мышечный тонус, уменьшалась агрессия. Положительную динамику со стороны центральной нервной системы наблюдали у всех детей (100%), находившихся в реабилитационном центре. Кроме позитивных изменений со стороны нервной системы у большинства детей улучшился аппетит,

прошли диспептические явления, дети прибавляли в весе, что во многом связано с улучшением питания и режима, а также с восстановлением функционального состояния пищеварительного тракта.

Для оценки значения коррекции дисбиотических нарушений в комплексной реабилитации детей с БЭН и определения эффективности пробиотика Ламинолакт этот продукт получала группа из 19 детей с БЭН I степени и дисбиозом II степени. Контрольную группу составили 20 детей с аналогичными изменениями. В группе детей, получавших Ламинолакт, положительная динамика наступила быстрее и была более убедительной. У всех детей улучшился аппетит, диспептические расстройства прошли на второй неделе, прибавка в весе за период пребывания составила от 500 до 700 грамм. Нежелательных или побочных эффектов на продукт для функционального питания на основе синбиотика Ламинолакт «Черничка» у детей с БЭН нами не отмечено. У детей контрольной группы также улучшалось состояние, прибавка в весе колебалась от 200 до 400 грамм, у 4 детей (20%) сохранялись диспептические явления. Таким образом, использование пробиотиков, в частности синбиотика на основе синбиотика Ламинолакт «Черничка», показало существенную важность коррекции дисбиотических нарушений в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с белково-энергетической недостаточностью. Продукт для функционального питания на основе штамма синбиотика Ламинолакт «Черничка» в проведенном исследовании доказал эффективность в коррекции диспептических нарушений и нормализации кишечной микрофлоры, безопасность его применения у детей с БЭН. Это дает основание рекомендовать использовать данный синбиотик Ламинолакт «Черничка» в комплексной терапии детей с БЭН.

## ВЫВОДЫ

1. Таким образом, проведенные исследования показали, что у 15% детей из социально неблагополучных семей имеется белково-энергетическая недостаточность.
2. Изменилась этиологическая структура БЭН, в настоящее время ведущую роль играют социальные факторы: алкоголизм и наркомания родителей, плохой уход, безнадзорность, жестокое обращение с детьми.
3. Ведущее место у детей с БЭН из неблагополучных семей занимает различная по тяжести патология ЦНС.
4. Нарушения пищеварительного тракта наблюдались у всех детей и носили функциональный характер.
5. Показана необходимость коррекции дисбиотических нарушений в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий у детей с белково-энергетической недостаточностью.
6. Отмечен положительный эффект использования в комплексной реабилитационной терапии детей с БЭН пробиотического продукта на основе синбиотика Ламинолакт «Черничка».
7. Подтверждена безопасность применения пробиотического продукта на основе синбиотика Ламинолакт «Черничка» у детей с белково-энергетической недостаточностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитические материалы о положении детей в Санкт-Петербурге (2011 год). Санкт-Петербург 2012 УДК 364.4053.2 (470.2325) ББК 65.272 (22 Санкт-Петербург) А 64 <http://www.homekid.ru>.
2. Бельмер С.В. Пробиотики в детской гастроэнтерологии. «Медицинский вестник» 2008, № 5(432). – С. 1–4.
3. Гриневич В.Б. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике. Учебно-методическое пособие. – СПб., 2003. – 37 с.
4. Косенко И.М. Нарушения микробиоценоза кишечника и их коррекция // Педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 25–28.
5. Косенко И.М., Пирогова З.П. Обоснование алгоритма коррекции кишечной микрофлоры у детей. Методическое пособие для врачей. – СПб., 2009. – 24 с.
6. Михайлов И.Б., Корниенко Е.А. Дисбиоз кишечника у детей и взрослых (про- и пребиотики). Методическое пособие для врачей. СПб., 2007. – 12с.
7. Педиатрия. Национальное руководство: в 2 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 1024 с.
8. Решетников В.А., Хижаева Т.М. Социальная реабилитация дезадаптированных детей. Иркутск, Изд-во Иркут. гос. ун-та, 2005. – 150 с.
9. Самсыгина Г.А., Выхристюк О.Ф. Охрана здоровья детей из социально неблагополучных семей. Часть 1 // Рос. мед. журнал. – 2000. – № 2. – С. 10–14.
10. Скворцова В.А. Боровик Т.Э., Нетребенко О.К. Нарушения питания у детей раннего возраста // Лечащий врач. – 2011. – N 1. – С. 36–41.
11. Средства для коррекции дисбиоза. Функциональное питание. СПб.: «Авена». – 2011.
12. Талашова С.В. Алгоритм выбора витаминно-минерального комплекса в педиатрии // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 4. – С. 308–311.
13. Юрьев В.В., Новикова В.П., Алешина Е.И., Хомич М.М. Методы исследования трофологического статуса у детей и подростков. Методическое пособие для врачей-педиатров. – СПб., 2003. – 20с.
14. Grover Y., Ee L.C. Protein energy malnutrition // *Pediatr Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 56(5). – P. 1055–1068.

15. *Oshikoya K.A., Sammons H.M.* A systematic review of pharmacokinetics studies in children with protein-energy malnutrition. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 66(10). – P. 1025–35 (ISSN: 1432–1041).
16. *Waterlow J.C.* Protein-energy malnutrition // *Monogr. Ser. World Health Organization.* – 1976. – Vol. 92. – P. 530–555.
17. World Health Organization, Dept of Nutrition for Health and Development. Nutrition for health and development: a global agenda for combating malnutrition. World Health Organization. Available at [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_NHD\\_00.6.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_NHD_00.6.pdf).

**CLINICAL FEATURES AND REHABILITATION OF CHILDREN WITH PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION FROM SOCIALLY DISADVANTAGED FAMILIES**

*Sokolova M.I., Akimov A.A., Shishkina Yu.A., Novogilova M.V., Alekhina G.G.*

◆ **Resume.** Conducted research to identify the frequency and the main causes of protein-energy malnutrition in children without parental care. Investigated the state of the vital systems (nervous, cardiovascular, digestive). Presented the efficiency of rehabilitation of children with malnutrition using probiotic Laminolakt “Chernichka”, confirmed the safety of its use.

◆ **Key words:** protein-energy malnutrition; gastrointestinal dysbiosis; “V.V. Tsimbalin center for medical and social rehabilitation for children without parental care”; probiotic Laminolakt “Chernichka”.

◆ Информация об авторах

*Соколова Маргарита Ивановна* – к.м.н., доцент кафедры педиатрии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: [misokl@mail.ru](mailto:misokl@mail.ru).

*Акимов Александр Анатольевич* – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: [akialean@mail.ru](mailto:akialean@mail.ru).

*Шишкина Юлия Альбертовна* – заместитель главного врача по медицинской части. СПб ГУЗ «Центр медицинской и социальной реабилитации для детей, оставшихся без попечения родителей им. В. В. Цимбалына». 192148, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 58. E-mail: [db15@zdrav.spb.ru](mailto:db15@zdrav.spb.ru).

*Новожилова Марина Валентиновна* – заведующая педиатрическим отделением. СПб ГУЗ «Центр медицинской и социальной реабилитации для детей, оставшихся без попечения родителей им. В. В. Цимбалына». 192148, Санкт-Петербург, ул. Цимбалына, д. 58. E-mail: [db15@zdrav.spb.ru](mailto:db15@zdrav.spb.ru).

*Алехина Галина Геннадьевна* – к.м.н., врач. ООО «Авена». 194100, Санкт-Петербург, Каменоостровский пр-т, д. 69. E-mail: [avena.bio@gmail.com](mailto:avena.bio@gmail.com).

*Sokolova Margarita Ivanovna* – MD, PhD, Assoc. Professor, Department of pediatrics. North-West State medical I.I. Mechnikov university. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation. E-mail: [misokl@mail.ru](mailto:misokl@mail.ru).

*Akimov Alexandr Anatolievich* – MD, PhD, assistant Professor, Department of clinical pharmacology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: [akialean@mail.ru](mailto:akialean@mail.ru).

*Shishkina Yuliya Albertovna* – MD, The deputy chief physician on medical work. St. Petersburg State budgetary institution of health care “V.V. Tsimbalin center for medical and social rehabilitation for children without parental care”. 58, Tsimbalin St., St. Petersburg, 192148, Russia. E-mail: [db15@zdrav.spb.ru](mailto:db15@zdrav.spb.ru).

*Novozhilova Marina Valentinovna* – MD, Head of pediatrics department. St. Petersburg State budgetary institution of health care “V.V. Tsimbalin center for medical and social rehabilitation for children without parental care”. 58, Tsimbalin St., St. Petersburg, 192148, Russia. E-mail: [db15@zdrav.spb.ru](mailto:db15@zdrav.spb.ru).

*Alekhina Galina Gennadievna* – MD, PhD, Avena Ltd. 69, Kamennoostrovskiy Pr., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: [avena.bio@gmail.com](mailto:avena.bio@gmail.com).

© И. В. Волчек<sup>1</sup>, А. С. Петров<sup>1</sup>,  
Е. А. Осмаловская<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «ДискавериМед», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный  
медицинский университет  
им. И. И. Мечникова

**Резюме.** В настоящее время персонализированная медицина считается одним из наиболее перспективных направлений медицины XXI века. В обзоре рассматриваются данные об использовании скрининга лекарственных препаратов *in vitro* по влиянию на тиол-дисульфидное соотношение (ТДС) крови для персонализированной терапии хронического гепатита С, герпетической и папилломавирусной инфекции, хронического бронхита, повторного лямблиоза у взрослых и детей, а также для персонализированной иммунопрофилактики часто болеющих детей. Сделан вывод о том, что рассматриваемый метод может быть использован для персонализации антибактериальной, противовирусной, антипротозойной и иммунотерапии у детей с целью повышения ее эффективности, преодоления резистентности к антибиотикам, противовирусным, антипротозойным и иммунотропным препаратам, поиска оптимальных препаратов, их доз и комбинаций, снижения частоты побочных эффектов и стоимости лечения.

**Ключевые слова:**

персонализированная терапия;  
хронический гепатит С; герпес;  
папилломавирусная инфекция;  
повторный лямблиоз; часто  
болеющие дети.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СКРИНИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ПЕДИАТРИИ

Персонализированная медицина рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений медицины XXI века [18]. Персонализированная медицина подразумевает назначение конкретного лекарства конкретному больному на основании фармакокинетических и фармакогеномных сведений. Целью персонализированной медицины является подбор оптимального препарата каждому конкретному пациенту. Персонализированная медицина позволяет выбрать препарат или комбинацию препаратов, а также их дозировки, наиболее подходящие данному пациенту по эффективности, переносимости, отсутствию токсичности (побочных эффектов) и доступности (стоимости). Персонализированная медицина делает более доступным эффективное и безопасное лечение многих заболеваний человека.

Для персонализации лечения могут быть использованы гено- и фенотипические особенности, а также реактивность как пациента, так и патологического агента (бактерий, вирусов, грибов, простейших, опухолевых клеток). Классическим примером лабораторного теста, на основании которого назначается персонализированная антибактериальная терапия, является антибиотикограмма.

В США и странах Западной Европы для персонализированной медицины используются в основном генотипические методы. В настоящее время ВИЧ гено- и фенотипирование используют с целью предсказания ответа больных ВИЧ/СПИДом на противовирусную терапию. Определение гена, кодирующего цитохром P450 (AmpliChip CYP450), позволяет выявить, как пациенты будут отвечать на значительное количество препаратов разного типа.

### СПОСОБ СКРИНИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В нашей стране еще в 80-е годы прошлого века индивидуальную чувствительность пациентов определяли путем оценки влияния последних на количество Т-лимфоцитов *in vitro*. Мы в течение многих лет использовали для этих целей способы определения функциональной активности моноцитов (НСТ-тест) и противовирусной резистентности мононуклеаров посредством выявления вирусных включений в клетках [2]. Однако перечисленные методы не выдержали испытания временем вследствие большой трудоемкости, отсутствия автоматизации и возможности стандартизации исследований.

В России наибольшее распространение получили два метода определения чувствительности клеток крови к препаратам *in vitro* путем определения индукции интерферонов и других цитокинов [7] и SH-групп и SH/SS (тиол-дисульфидного) соотношения (ТДС) в цельной крови [3]. Оба метода уже в течение более чем 15 лет используются для индивидуализированной (персонализированной) терапии.

Тиол-дисульфидная (SH/SS) система выбрана нами в качестве мишени для мониторинга лекарственных воздействий как важнейшая биохимическая система, характеризующая состояние антиоксидантной защиты и окислительно-восстановительных процессов организма. К функциям данной системы относится регуляция ферментативной и антиоксидантной активности, фагоцитоза и иммунных реакций, гор-

УДК: 616-056.7+575

мональных и нейрорецепторов, клеточного деления и роста, проницаемости биологических мембран, свертывания крови, мышечного сокращения [13].

Первоначально тиолы рассматривались как защитные антиоксиданты, направленные на связывание свободных радикалов при оксидативном повреждении клеток и тканей. В последнее время появилось большое количество публикаций, показывающих важность окисления белков в регуляции окислительно-восстановительного потенциала клеток [17].

В настоящее время уровень плазменных или сывороточных тиолов, включающих белковые и безбелковые тиолы (SH) [20] и тиол-дисульфидное (SH/SS) соотношение (ТДС) крови [13] рассматриваются как показатели иммунокомпетентности и состояния неспецифической резистентности организма.

В ходе исследования цельная кровь с антикоагулянтом (ЭДТА) инкубируется в термостате (37 °С) в присутствии препаратов в течение 1 часа, контрольные пробы инкубируются с физиологическим раствором [3]. Определение SH- и SS-групп в гемолизате на начальном этапе проводилось путем амперометрического титрования, а в последние годы — с использованием метода спектрофотометрии [4–5]. При обработке данных проводится сравнение показателей SH-групп и SH/SS соотношения в контрольных и опытных (с добавлением препарата) образцах. *Повышение ТДС* после инкубации с препаратом *in vitro* свидетельствует о биостимулирующем (иммуностимулирующем) действии препарата в исследуемой дозе и позволяет прогнозировать высокую эффективность лечения и отсутствие побочных реакций. *Снижение ТДС* свидетельствует о цитотоксическом (иммунодепрессивном) действии препарата в исследуемой дозе и, напротив, позволяет прогнозировать отсутствие эффекта лечения и наличие побочных реакций.

### ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

В 1999–2000 гг. нами было проведено два контролируемых клинических испытания персонализированной терапии, в которые было включено 84 больных хроническим гепатитом С (ХГС) на базе кафедры инфекционных болезней СПбГМА им. И. И. Мечникова и инфекционной больницы № 30 им. С. П. Боткина [6, 21]. Было показано, что индивидуальный подбор дозы (от 0,5 до 2,0 млн МЕ) препарата рекомбинантного интерферона (реаферон) позволяет в 3 раза повысить частоту раннего вирусологического ответа больных ХГС даже в режиме монотерапии. Чрезвычайно важно, что высокая частота вирусологического ответа на персонализированную моноте-

рапию препаратами интерферона (ИФН, реаферон, интераль) сохранялась в течение последующего лечения в течение 3 и 6 мес., а частота полной стабильной ремиссии через 6 и 12 мес. наблюдения составила 75,9 и 62 % соответственно [6]. Напомним, что частота вирусологического ответа на монотерапию стандартными дозами ИФН составляет всего 29 % при лечении курсом 6 мес., а доля полной ремиссии через 6 мес. после окончания лечения не превышает 6 % [19]. При этом частота побочных эффектов при персонализированной терапии ИФН снижалась почти в 6 раз по сравнению со стандартной. Прогностическая значимость ТДС-теста для лечения больных ХГС составила 89,8 %. Персонализированная терапия больных ХГС позволяет снизить стоимость лечения в 3–10 раз по сравнению со стандартными схемами противовирусной терапии [6, 21].

При изучении чувствительности больных ХГС *in vitro* к препаратам, обладающим интерферониндуцирующей активностью (неовир, украин), и ронколейкину (препарат ИЛ-2), было установлено, что она была достаточно высокой (63–92 %) и не отличалась у больных с ВГС 1b и другими генотипами (3, 1a). В то же время только 16,7 % больных ХГС, инфицированных ВГС 1b, были чувствительны к ИФН *in vitro*. Полученные данные согласуются с клиническими результатами, свидетельствующими о значительно более низкой эффективности лечения ИФН больных ХГС с ВГС генотипом 1b [19]. Следовательно, для лечения больных этой группы перспективно использовать комбинации ИФН с индукторами ИФН и препаратами ИЛ-2 [6, 21].

В 2006–2008 гг. в ФГУ НИИ детских инфекций Росздрава (Санкт-Петербург) получены данные о том, что персонализированная монотерапия с использованием ТДС-теста препаратами ИФН (интераль, альтевир, роферон, интрон А) или комбинированная терапия препаратами ИФН в сочетании с рибавирином или индуктором ИФН (циклоферон) у 20 детей, больных ХГС, давала ранний вирусологический ответ в 65 % случаев. Сохранение биохимического и вирусологического ответа к моменту окончания лечения, то есть полная первичная ремиссия, зарегистрирована у 75 % пациентов. Среди всех детей, у которых была установлена полная стабильная ремиссия (то есть, сохранение биохимического и вирусологического ответа через 6 месяцев и более после окончания лечения), отмечался ранний вирусологический ответ и регистрировалась полная первичная ремиссия. Немаловажным явилось и то, что в 40 % случаев не только была снижена доза препарата, но и сокращен курс терапии в 2 раза. Видимо, в связи с тем, что практически половина пациентов получала более низкие дозы препаратов

по сравнению со стандартными схемами, отмечалось снижение частоты и длительности проявления побочных эффектов противовирусной терапии по сравнению со стандартной терапией. Хотя гриппоподобный синдром и встречался в 90%, но его продолжительность не превышала 1–2 недели, тогда как при стандартных схемах эпизоды гипертермии нами отмечались до 3–4 недель. Лихорадка хорошо купировалась приемом жаропонижающих средств. Как и при стандартных схемах, достаточно часто отмечались артралгии — 25%. Аллергическая реакция в виде экзантемы зафиксирована у 1 пациентки, получающей комбинированную схему лечения — альтевир 3 млн МЕ + рибамидил 800 мг/сут. Данные проявления не требовали отмены препаратов, и терапия была продолжена на фоне приема сорбентов и антигистаминных средств. Аллопеция и снижение веса встречались с одинаковой частотой — 20%. Других побочных эффектов, таких как цитопения, миалгии, широко встречающихся при стандартных схемах лечения, зарегистрировано не было.

Авторы сделали вывод, что персонализированная терапия, предусматривающая подбор лекарственных препаратов на основе ТДС-теста *in vitro*, позволяет повысить эффективность лечения на 10–13% и снизить частоту побочных явлений в 2–3 раза. Снижение дозы противовирусных средств и сокращение курса терапии позволит сократить экономические расходы в 2–3 раза [1].

#### ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС, ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

В исследовании, выполненном в НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), под наблюдением находилось 74 больных *папилломавирусной инфекцией* и 69 — *генитальным герпесом* [8]. Изучалось влияние индукторов ИФН (неовир, циклоферон) и иммуномодуляторов (ликопид, полиоксидоний) в различных дозах *in vitro* на показатели ТДС крови [3] и интерферон-индуцирующую активность лейкоцитов крови [7]. Установлено, что иммуностимулирующие препараты способны индуцировать не только положительные ответы со стороны тиол-дисульфидной системы (повышение ТДС), сопровождающиеся иммуностимуляцией, но и с высокой частотой отрицательные (снижение ТДС), приводящие к цитотоксическим эффектам и иммунодепрессии. Отмечены корреляции между эффективностью иммуностимулирующих препаратов *in vitro* и *in vivo* [8]. У больных папилломавирусной инфекцией и генитальным герпесом также отмечены корреляции между ИФН-индуцирующими и антиоксидантными эффектами иммуностимулирующих препаратов. Важным преимуществом тестирования по ТДС является воз-

можность исследования любых препаратов, в том числе и не обладающих ИФН-индуцирующей активностью, простота и доступность метода, возможность автоматизации и стандартизации исследований.

В Петрозаводске проведено контролируемое исследование эффективности индивидуального подбора противовирусных (ацикловир, валтрекс, фамвир) и иммуностимулирующих препаратов (реаферон, циклоферон, неовир, полиоксидоний, ликолипид, аллокин-альфа) с использованием ТДС-теста для персонализированного трехэтапного лечения 106 больных *генитальным герпесом*. Все пациенты были разделены на две группы. Первая (контрольная) группа (60 чел.) получала лечение, включавшее на 1-м этапе препараты ацикловира (местно и внутрь), на 2-м этапе иммуностимулирующие препараты (циклоферон) и на 3-м этапе витагерпавак. Вторая группа (46 чел.) получала лечение с учетом персонализированного подбора препаратов. На 1-м этапе противовирусные препараты, на 2-м этапе иммуностимулирующие препараты и на 3-м этапе витагерпавак. Эффективность проведенного лечения оценивали по разработанным авторами критериям, которые включали клинические и лабораторные показатели. Эффективность лечения у больных 1-й группы составила 52,5% (до лечения коэффициент тяжести обострений составил  $1,90 \pm 0,26$  и после лечения —  $0,90 \pm 0,19$ ), у больных 2-й группы — 68,4% ( $1,81 \pm 0,23$  и после лечения —  $0,57 \pm 0,16$ ). Автор сделал вывод о том, что тестирование крови на чувствительность к препаратам позволяет не только выбрать наиболее эффективный противовирусный и/или иммуностимулирующий препарат для лечения больных генитальным герпесом, но также скорректировать его дозу. Использование персонализированного подбора противовирусных и иммуностимулирующих средств повышает эффективность лечения у больных генитальным герпесом на 15,9% [15].

У большей части больных герпес-вирусными инфекциями удавалось обнаружить положительную реакцию как на иммуностимулирующие, так и на собственно противогерпетические препараты. Однако некоторые больные избирательно реагировали только на одну из исследованных групп препаратов. Из противогерпетических препаратов в плане положительного влияния на тиол-дисульфидную систему выделялся Фамвир [4].

#### ЧАСТО БОЛЕЮЩИЕ ДЕТИ

Обследовали 76 детей из группы часто болеющих в возрасте от 1 мес. до 18 лет, которые наблюдались в ФГУ НИИ детских инфекций Росздрава, медицинских центрах ЕМС и «Ришар», Санкт-

Петербург. Исследовались следующие препараты с использованием ТДС-теста: амиксин, анаферон детский, бронхомунал, деринат, ликопид, оциллококцидум, полиоксидоний, реаферон ЕС и циклоферон.

Установлено, что иммуностропные препараты в терапевтических дозировках оказывали положительный (стимулирующий) эффект в 57–86 % случаев, отрицательный (цитотоксический) — у 14–43 % больных [5]. Метод позволил дать качественную и количественную оценку эффективности препарата, ранжировать препараты по их эффективности для данной группы больных. Персонализированная иммунопрофилактика в группе часто болеющих детей с использованием панели иммуностропных препаратов позволила резко снизить заболеваемость ОРВИ, а при их развитии — снизить тяжесть течения заболеваний.

### ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ

В Киевской МАПО проведено контролируемое исследование скрининга *антибактериальных препаратов* (амоксиклав, амисульбин, доксициклин, азитромицин, цефтриаксон, ципрофлоксацин, левофлоксацин) по их влиянию на ТДС у 28 больных хроническим бронхитом, 30 больных вошли в контрольную группу, которая получала антибактериальную терапию на основании исследования антибиотикограммы и по клинико-эмпирическим показаниям. Установлено, что при персонализированной антибактериальной терапии обострений хронического бронхита неудовлетворительный клинический результат или рецидив наблюдались в 3 раза реже (11 против 33 % в контроле), неудовлетворительный бактериологический результат — в 4 раза реже (7 против 28 % в контроле), частота побочных эффектов (диспепсия, кожная сыпь, диарея) — в 2 раза реже (10,5 % против 22,8 % в контроле) [10].

Сравнительное исследование клинической и иммунологической эффективности иммунотерапии хронического бронхита тималином, проведенной исходя из традиционных клинико-иммунологических показаний (контрольная группа, 16 больных) или при индивидуальном отборе пациентов, чувствительных к тималину, среди 5 тестируемых иммуностропных препаратов (тималин, бронхомунал, рибомунил, ликопид, амиксин) в ТДС-тесте с кровью *in vitro* (основная группа, 47 больных) показало преимущество индивидуализированного подхода: частота неудовлетворительного клинического ответа была более чем в 3 раза ниже (5,5 против 18,5 % в контроле), неудовлетворительный иммунологический результат наблюдался более чем в 2 раза реже

(16 против 37,5 % в контроле). Сходные результаты получены и при сравнительном анализе клинического эффекта скрининговой иммунотерапии (индивидуальный выбор среди 5 конкурирующих препаратов) против иммунотерапии с тималином, проведенной по клинико-иммунологическим показаниям: неудовлетворительный клинический результат был более чем в 4 раза реже (4 против 18,5 % в контроле) [11].

### ПОВТОРНЫЙ ЛЯМБЛИОЗ

Под нашим наблюдением находилось 30 детей в возрасте от 5 до 17 лет, проходивших обследование по гастроэнтерологическому профилю в Консультативно-диагностическом центре для детей № 2 (СПб ГУЗ «Городская поликлиника № 23») с подтвержденным диагнозом лямблиоз [12].

Каждому ребенку было проведено 10 реакций с присутствующими на фармацевтическом рынке препаратами с описанной противоямблиозной активностью (макмирор, тинидазол, орнидазол, метронидазол, наксоджин, фуразолидон, энтерол, БАД «Тройчатка Эвалар» и «Черный орех»).

При анализе реакции на каждый из препаратов ответ присутствовал в 174 случаях (58 %), реакции не наблюдалось в 126 случаях (42 %). В каждом конкретном случае была получена положительная реакция на один или несколько препаратов.

Все полученные реакции по значениям SS/SH соотношения были разделены на 4 группы:

- 1-я — препараты 1 линии (средняя нормальная реакция);
- 2-я — препараты 2 линии (низкая положительная реакция);
- 3-я — умеренная положительная стимуляция;
- 4-я — значительная гиперреакция.

При лечении была использована схема, включающая: 1 — подготовительный этап, с назначением желчегонной терапии и нормализацией стула; 2 — основной этап, включающий назначение противоямблиозного средства согласно персонализированному подбору (макмирор, тинидазол, орнидазол, метронидазол, наксоджин, фуразолидон), вторым препаратом мог служить энтерол или БАД («Тройчатка Эвалар», «Черный орех»), если их применение было возможно по результатам индивидуализированного подбора; 3 — заключительный этап, с назначением пробиотических препаратов и энтеросорбентов.

Для сравнения эмпирического и персонализированного подходов при лечении было выбрано 20 пациентов, которые были разделены на 2 группы:

- 1 — терапия проводилась эмпирически (8 из 20, 40 % исследуемых);

2 — терапия проводилась в соответствии с данными индивидуализированного подбора (12 из 20, 60% исследуемых).

Через 3 недели был проведен 3-кратный контроль излеченности лямблий как показатель эффективности терапии. Контроль инвазирования проводился с использованием методов микроскопии кала с использованием консерванта и ПЦР-диагностики [9].

При сравнении эффективности лечения эмпирическим и персонализированным методом результаты распределились следующим образом: при контроле ирадикации через 3 недели в 1 группе положительный результат был достигнут в 36%, в то время как во 2-й группе — в 96% при использовании препаратов из 1+3 группы (у 8 пациентов) и в 78% при использовании препаратов 2-й группы (у 4 пациентов) по результатам выраженности ТДС.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, предложенный способ скрининга лекарственных препаратов с использованием ТДС-теста может использоваться для персонализации антибактериальной, противовирусной, антипротозойной и иммунотерапии хронического гепатита С, папилломавирусной инфекции, генитального герпеса, хламидиоза, хронического бронхита, повторного лямблиоза у детей с целью повышения эффективности, преодоления резистентности к антибиотикам, противовирусным, антипротозойным и иммунотропным препаратам, поиска оптимальных препаратов, их доз и комбинаций, снижения частоты побочных эффектов и стоимости лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева Д.К., Горячева Л.Г., Мукомолова А.Л., Котив М.Я. Новые аспекты в лечении хронического гепатита С у детей. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им.И.И. Мечникова. — 2009, Т 1(30). — С. 160–163.
2. Волчек И.В. Значение определения неспецифической клеточной противовирусной резистентности в клинической практике. // TERRA MEDICA. — 1997, Т. 1(7). — С. 14.
3. Волчек И.В. Способ скрининга лекарственных препаратов (RU 2150700, 2000; US 6,627,452, 2003; PCT WO 00/65342, 2000; EP 1,182,455; UA 57177, 2003).
4. Волчек И.В., Петров А.С. Возможности персонализированной терапии заболеваний человека: двенадцатилетний опыт. // TERRA MEDICA. — 2010, Т 3. — С. 3–11.
5. Волчек И.В., Петров А.С., Алехина Т.М. Возможности персонализированной иммунопрофилактики в группе часто и длительно болеющих детей с использованием иммунотропных препаратов. // TERRA MEDICA. — 2008, Т. 2(13). — С. 16.
6. Волчек И.В., Сологуб Т.В., Нестеров Н.Н. и соавт. Индивидуализированная терапия хронического гепатита С. // TERRA MEDICA. Лабораторная Диагностика. — 2003, Т. 1(9). — С. 11.
7. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина. — 1996. — С. 238.
8. Логинова Н.С., Логинов В.В. Выбор иммуномодуляторов на основании определения интерферонового статуса и тиолдисульфидного соотношения у больных с папилломавирусной инфекцией и генитальным герпесом. // TERRA MEDICA. Лабораторная Диагностика. — 2004, Т. 3(3). — С. 5.
9. Новикова В.П., Калинина Е.Ю., Шабалов А.М., Осмаловская Е.А. Лямблиоз: учебное пособие для врачей. // СПб.: ИнформМед, 2010. — 120 с.
10. Ободников А.А. Индивидуализированный выбор антибактериальных препаратов у пациентов с обострением хронического бронхита на основе тиолдисульфидного теста крови *in vitro*. 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Санкт-Петербург, 2003. — С. 9.
11. Ободников А.А. Индивидуализированный выбор иммунопрепаратов у пациентов с обострением хронического бронхита на основе тиолдисульфидного теста крови *in vitro*. 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Санкт-Петербург, 2003. — С. 15.
12. Осмаловская Е.А., Новикова В.П., Волчек И.В., Петров А.С. Персонализированная терапия повторного лямблиоза у детей. // TERRA MEDICA. — 2011, Т. 2(19). — С. 24.
13. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение как показатель состояния неспецифической резистентности организма. — МАПО, Санкт-Петербург. — 1996.
14. Сологуб Т.В., Белозерова Л.А., Волчек И.В. и соавт. Способ индивидуального подбора лекарственных препаратов для лечения больных этиологически различными острыми и хроническими вирусными гепатитами. — (RU 2222011, 2004).
15. Тищенко М.С. Использование персонализированного подбора препаратов в лечении больных генитальным герпесом. 3-я Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция «Урогенитальные инфекции и репродуктивное здоровье: клиничко-лабораторная диагностика и терапия». — 2010, Санкт-Петербург. — С. 94–96.
16. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. // Arch. Biochem. Biophys. — 1959. — Vol. 82. — P. 70–77.
17. Ghezzi P., Bonetto V., Fratelli M. Thiol-disulfide balance: from the concept of oxidative stress to that of redox regulation. // Antioxidants & Redox Signaling 7, 7&8. — 2005. — P. 964–972.

18. Jain K.K. Textbook of personalized medicine. – Springer. – 2009. – 400 p.
19. McHutchison J.G., Gordon S.C., Schiff E.R. et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. // N. Eng. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – P. 1485–1492.
20. Pero R.W. Method of testing immune competency, PCT WO 96/14565. – 1996. – US 5,925,571, 1999.
21. Voltchek I.V., Sologub T.V., Nowicky J.W. and co-workers. Preliminary results of individual therapy of chronic hepatitis C by Ukrain and interferon. – Drugs Exptl. Clin. Res. – 2000. – Vol. 26(5/6). – P. 261–266.

### PERSONALIZED THERAPY WITH USE OF SCREENING DRUGS IN PEDIATRICS

*Volchek I.V., Petrov A.S., Osmalovskaya Ye.A.*

◆ **Resume.** Currently, personalized medicine is one of the most promising areas of medicine XXI century. We review the data

on the use of screening drugs in vitro by its effect on the thiol-disulfide ratio (TDR) of blood for the personalized treatment of chronic hepatitis C, herpes and human papillomavirus infection, chronic bronchitis, repeated giardiasis in children and adults, as well as personalized immunotherapy of frequently ill children. It is concluded that this method can be used to personalize the antibacterial, antiviral, antiprotozoal and immunotherapy in children in order to increase its efficiency, to overcome resistance to antibiotic, antiviral, antiprotozoal and immune drugs, search for the best medications, their dosages and combinations, reducing the incidence of side effects and cost of treatment.

◆ **Key words:** personalized therapy; chronic hepatitis C; herpes; papillomavirus infection; recurrent giardiasis; frequently ill children.

#### ◆ Информация об авторах

*Волчек Игорь Владимирович* – к. м. н., генеральный директор ООО «ДискавериМед», главный редактор Издательского Дома «Терра Медика». 191167, Санкт-Петербург, ул. Ал. Невского, д. 9-403. E-mail: ivolchek@discoverymed.ru.

*Volchek Igor Vladimirovich* – General Director of DiscoveryMed Ltd, Editor-in-Chief of TERRA MEDICA Publishing House. 9-403, A. Nevskiy St., St. Petersburg, 191167, Russian Federation. E-mail: ivolchek@discoverymed.ru.

*Петров Андрей Станиславович* – технический директор ООО «ДискавериМед». 191167, Санкт-Петербург, ул. Ал. Невского, д. 9-403. E-mail: andypetrov@yahoo.com.

*Petrov Andrey Stanislavovich* – Technical Director of DiscoveryMed Ltd. 9-403, A. Nevskiy St., St. Petersburg, 191167, Russian Federation. E-mail: andypetrov@yahoo.com.

*Осмаловская Екатерина Александровна* – ассистент кафедры патологической анатомии. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: guaza@mail.ru.

*Osmalovskaya Ekaterina Alexandrovna* – Assistant Professor of Pathological Anatomy department. I.I. Mechnikov North-West State Medical University. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation. E-mail: guaza@mail.ru.



© В. И. Гузева<sup>1</sup>, Л. Б. Бессонова<sup>2</sup>,  
К. А. Сеель<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»

Минздрава России;

<sup>2</sup>Детская городская больница № 4  
Святой Ольги, Санкт-Петербург

**Резюме.** Синдром Прадера–Вилли — это генетическая аномалия, которая часто маскируется под диагнозами ДЦП, миопатия. Хотя при тщательном сборе анамнеза и внимательном осмотре больного, а главное компетентном генетическом обследовании диагноз не вызывает сомнений.

**Ключевые слова:** синдром Прадера–Вилли; трудности диагностики.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПРАДЕРА–ВИЛЛИ

В статье представлены два клинических случая поздней диагностики синдрома Прадера–Вилли. В настоящее время в неврологическом сообществе дискутирует вопрос: каким образом трактовать диагноз ДЦП? Что это? Самостоятельное заболевание, имеющее различные формы, или набор синдромов при различном поражении ЦНС. С увеличением возможностей диагностики (появление высокопольной МРТ, увеличение количества методик и возможностей медико-генетического консультирования) происходит переоценка взглядов на данную проблему. С конца 80-х годов XX века значительно увеличилось количество новой описанной генетической патологии, нарушений обмена, пороков развития головного мозга, аномалий развития мозжечка и мальформации структур головного мозга. Картина клинических проявлений у данных групп больных укладывается в симптомокомплекс ДЦП. Уточнение этиопатогенеза возникновения заболевания имеет большое значение для решения вопроса о прогнозе течения, терапии и самое главное — прогнозе для родителей о возможности рождения у них здорового ребенка. Существует мнение о том, что каждая 60-я семья имеет измененный генотип при сохраненном фенотипе. Поэтому столь важным является настороженность невролога, тщательный сбор анамнеза и внимательный осмотр больного. Мы представляем вашему вниманию 2 случая поздней диагностики синдрома Прадера–Вилли, несмотря на то, что пациенты, о которых пойдет речь, находились под постоянным наблюдением неврологов, эндокринологов и генетиков.

Синдром Прадера–Вилли (СПВ) впервые описан швейцарскими педиатрами А. Prader и Н. Willi в 1956 г. Встречается у 1 на 25 000–10 000 новорожденных.

Синдром Прадера–Вилли вызывается делецией родительской копии импринтированных SNRPN гена малого ядерного рибонуклеопротеинового полипептида N и гена *pcd1n*, который находится рядом с кластерами мРНК: SNORD64, SNORD107, SNORD108 и двумя копиями SNORD109, 29 копией SNORD116 (HBI-85) и 48 копией SNORD115 (HBI-52). Они расположены на 15 хромосоме в регионе 15q11–13. Этот так называемый PWS/AS регион может быть потерян в результате действия одного из нескольких генетических механизмов, в большинстве случаев через мутации. Другие, менее распространенные механизмы включают: униотцовскую дисомию (uniparental disomy), случайные мутации, хромосомные транслокации и делеции гена.

Риск рождения больного ребенка в семье, где уже есть один больной потомок, зависит от генетического механизма, который вызвал расстройство. Вероятность рождения больного ребенка составляет менее 1 %, если у него наблюдается делеция гена или униотцовская дисомия, если же у ребенка мутация региона, для которого характерно явление импринтинга, то эта вероятность возрастает до 50 %, в случае появления хромосомных транслокаций, риск возникновения болезни у сле-

УДК: 616-056.7+ 616.831-009.11

дующего ребенка составляет 25%. Для диагностики всех известных механизмов возможно использование пренатального тестирования [1].

Минимальные диагностические признаки: мышечная гипотония, гипогонадизм, ожирение, умственная отсталость, маленькие кисти и стопы.

Клиническая характеристика: дети с синдромом Прадера–Вилли обычно рождаются доношенными с нерезко выраженной внутриутробной гипотрофией, предлежание в 10–40% ягодичное. Различают две фазы синдрома [2].

Сразу после рождения отмечают тяжелую мышечную гипотонию. Симптом настолько выражен, что дети не совершают спонтанных движений и даже не могут сосать. Их приходится кормить через зонд или из пипетки. Вследствие тяжелой мышечной гипотонии у них резко задерживается становление статических и локомоторных функций: они не держат голову, не сидят и т.д. Могут не вызываться или быть сниженными так называемые физиологические рефлексы новорожденных — Моро, шаговый, ползания по Бауэру и др. Также отмечают склонность к гипотермии. В эту фазу болезни других симптомов синдрома может и не быть. Это служит поводом для диагностики перинатальной энцефалопатии, миопатии различного генеза или другого неврологического заболевания.

Вторая фаза болезни развивается через несколько недель, месяцев или к концу первого, началу второго года жизни. Гипотония уменьшается, развивается булимия: ребенок постоянно испытывает голод, активно ищет еду и, как следствие, у него развивается ожирение. Характерный вид имеет распределение подкожно-жировой клетчатки: больше всего ее на туловище и проксимальных отделах конечностей — бедрах, плечах. Стопы и кисти рук поэтому представляются диспропорционально маленькими. В эту фазу начинает обращать на себя внимание умственная отсталость — речь затруднена, словарный запас чрезвычайно мал [3].

Характерен гипогонадизм. Обычно у пациентов имеется также недостаточность секреции ФСГ и ЛГ, что может приводить к задержке полового созревания и недоразвитию половых желез. [4]

У мальчиков наблюдается гипоплазия полового члена, у девочек — гипоплазия больших и малых половых губ.

В дальнейшем характерно развитие сахарного диабета. В биохимическом анализе крови отклонений в содержании липидов, белков, аминокислот или ферментов не выявляют [3].

Своевременная диагностика и рациональное лечение значительно улучшают прогноз заболевания. Таким детям необходим в раннем возрасте массаж, ЛФК, мониторинг изменений костно-мышечных



Рис. 1. Мальчик О., 3 года 11 месяцев, синдром Прадера–Вилли

систем, коррекция питания и когнитивных отклонений, лечение эндокринологической патологии, хирургические вмешательства.

Клинические наблюдения пациентов с синдромом Прадера–Вилли.

Мальчик О., 3 года 11 месяцев (рис. 1), родился от второй беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на сроке 15–16 недель, гестоза, многоводия. ОРВИ на 20-й неделе. На 27-й неделе, по данным УЗИ, плод не растет. Роды 2 (1 дочь, 14 лет, здорова) со стимуляцией на 37–38-й неделе. Масса при рождении 2250 г, длина тела 48 см. По шкале Апгар 7/8 баллов. Состояние тяжелое за счет неврологической симптоматики: крик слабый, диффузная мышечная гипотония, отсутствие сосательного рефлекса, брадикардия. На 6-е сутки переведен в ДГБ№ 1 с диагнозом задержка внутриутробного развития (ЗВУР) по диспластическому типу, синдром угнетения ЦНС, стигмы дизэмбриогенеза (низко расположенные ушные раковины, готическое небо, короткие глазные щели), двухсторонний крипторхизм. На КТ головного мозга признаки черепно-мозговой травмы, умеренный отек головного мозга. Врожденный порок сердца (ДМЖП), НК 0. Проводилась электронейромиограмма в возрасте 15 дней. Заключение: признаки выраженного снижения амплитуды вызванной активности с мышц нижних конечностей на фоне снижения функциональной возбудимости нейронов поясничного утолщения с двух сторон без признаков нарушения нервно-мышечного взаимодействия. Умеренное замедление скорости проведения импульса с нижних конечностей

может быть обусловлено задержкой миелинизации. Амплитуды произвольной активности с мышц верхних и нижних конечностей умеренно снижены, без достоверной асимметрии сторон. Признаков поражения нервов верхних конечностей, мотонейронов спинного мозга, первично-мышечного утолщения не выявлено. Данных за миопатию, спинальную амиотрофию не получено.

Выписан с диагнозом: гипоксически-травматическое поражение головного мозга. Вегетативная дисфункция. Псевдобульбарный синдром. ЗВУР по гипотрофическому типу.

В 4 месяца в ДГБ № 4 пациенту дано направление в медико-генетический центр (МГЦ).

Заключение МГЦ: резидуальная энцефалопатия с миопатическим компонентом.

В 2009 году поставлен диагноз детский церебральный паралич. Атонически-астатическая форма. Задержка психомоторного развития (ЗПМР).

В 2011 году оперирован по поводу правостороннего крипторхизма — полное низведение невозможно (короткий канатик), левое яичко в пахом канале, малых размеров.

Пациент консультирован генетиком по поводу задержки психомоторного развития, подозрения на синдром Прадера–Вилли, врожденную миопатию. Данные при лабораторном исследовании не подтвердились, рекомендовали повторный анализ.

Заключение эндокринолога: низкорослость смешенного генеза, крипторхизм.

В 2012 году рекомендовано обследование в Московском медико-генетическом центре (МГЦ). Первоначально в МГЦ последовал отказ в проведении медико-генетического обследования, мотивированный тем, что клинически ребенок не похож на больного с синдромом Прадера–Вилли, но родители настаивали на проведении обследования.

Заключение генетика: убедительных клинических данных за врожденную миопатию и показаний для ДНК-диагностики тех форм, ДНК-диагностика которых проводится, не найдено. Проведен анализ аллельного метилирования промоторной области гена *SNRPN* методом метил-специфической ПЦР. Результат: отсутствие неметилированного аллеля, что характерно для синдрома Прадера–Вилли.

Мальчик Б., 5 лет. (рис. 2), родился от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания на 8–9, 28 неделях. По данным УЗИ на 33 недели — многоводие. Ягодичное предлежание. Роды на 40 неделе, плановое кесарево сечение. Тугое обвитие пуповины вокруг шеи. Масса тела при рождении 2480 г, рост 47 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Состояние после рождения средней степени тяжести, крик слабый, неохотный. Мышечная гипотония,

гипорефлексия. Тургор тканей снижен, подкожно-жировой слой истончен. Стигмы дизэмбриогенеза (готическое небо, низко расположенные ушные раковины). Сосательный рефлекс сохранен. В возрасте 5 дней поступает в ДГБ № 4 Санкт-Петербурга с диагнозом хроническая внутриутробная гипоксия. ЗВУР по диспластическому типу. Дисплазия тазобедренных суставов. Гипоксически-ишемическое поражение нервной системы II ст., двухсторонний крипторхизм. Неоднократно давались направления в МГЦ по поводу подозрения на синдром Прадера–Вилли.

Консультация в МГЦ — кариотип 46XY нормальный.

Повторная консультация: данных за наследственный синдром нет.

2008 год, данные электронейромиографии: признаков органического поражения мотонейронов спинного мозга и данных за миопатию не получено.

Пациенту поставлен диагноз: детский церебральный паралич. Атонически-астатическая форма. Задержка психомоторного развития. Задержка психоречевого развития. Двухсторонний крипторхизм. Рекомендовано МРТ головного мозга.

В октябре 2009 года производилось низведение правого яичка. Осмотр эндокринологом: гипогонадизм, задержка роста, синдром Прадера–Вилли?

В январе 2010 года проведен молекулярно-цитогенетический анализ.

Результат: FISH-исследование, *ishdel (15)(g 11-g11.3) (d15 SIO-) (D15 S11-) (SNRPN-) GABRB3-).*



Рис. 2. Мальчик Б., 5 лет, синдром Прадера–Вилли

Заключение: молекулярно-цитогенетический анализ проведен на лимфоцитах периферической крови пациента с использованием локус-специфических ДНК-зондов. Подтверждено наличие делеции g11–13 15 хромосомы, что соответствует диагнозу синдром Прадера–Вилли.

Данными клиническими примерами мы хотели подчеркнуть трудности диагностики синдрома Прадера–Вилли. В обоих случаях дети наблюдались эндокринологом и неврологом, исключались эндокринологическая и неврологическая патология. Генетики проявили формальный подход к диагностике заболевания.

Выявление синдрома Прадера–Вилли у пациентов не является основанием для наблюдения только эндокринологом. По мере роста и развития ребенка необходим контроль и других специалистов, в том числе неврологов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонов Р.Г. Редкие болезни в педиатрии. Дифференциально-диагностические алгоритмы. — «ГЭОТАР-Медиа», Москва, 2007. — С. 46–47.

2. Все про гены. Генетические заболевания. // Синдром Прадера–Вилли. — (www.vse-pro-geny.com).
3. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.С., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — «Практика», 1996. — С. 228.
4. Тейлор Р.Б. Трудный Диагноз. Том 2. — М.: «Медицина». — 1992. — С. 338.

#### CLINICAL DIFFICULTIES OF DIAGNOSTICS OF A SYNDROME OF PRADER–WILLI

*Guzeva V.I., Bessonova L.B., Seel K.A.*

◆ **Resume.** Prader–Willi's syndrome is a genetic anomaly which often masks under cerebral spastic infantile paralysis and myopathy diagnoses. Though at careful collecting the anamnesis, attentive survey of the patient and competent genetic inspection the diagnosis usually doesn't raise doubts.

◆ **Key words:** Prader–Willi's syndrome; clinical manifestations; difficulties of diagnostics.

#### ◆ Информация об авторах

*Гузева Валентина Ивановна* — д.м.н., профессор, главный внештатный детский невролог МЗ России, заведующая кафедрой нервных болезней. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: viktoryra@mail.ru.

*Бессонова Любовь Борисовна* — врач высшей категории, заслуженный врач РФ, заведующая неврологическим отделением. ДГБ № 4 Святой Ольги. 194156, Санкт-Петербург, ул. Земледельческая, д. 2. E-mail: lyuba-bessonova@mail.ru.

*Сеель Кристина Артуровна* — студентка 6 курса. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kristina\_seel@list.ru.

*Guzeva Valentina Ivanovna* — Dr Med Sci., Professor, Head of Department of nervous diseases, Chief non-staff children's neurologist of MZ. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: viktoryra@mail.ru.

*Bessonova Lyubov Borisovna* — MD, Head, Neurologic Dept. Children city hospital #4 named after Saint Olga. 2, Zemledelcheskaya St., St. Petersburg, 194156, Russia. E-mail: lyuba-bessonova@mail.ru.

*Seel Kristina Arturovna* — Student 6 year. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kristina\_seel@list.ru.



© И. Б. Михайлов

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»  
Минздрава России

**Резюме.** В связи с 30-летием кафедры клинической фармакологии СПбГПМУ в статье представлены основные исторические периоды ее развития, достижения и вклад ведущих ученых кафедры в развитие клинической фармакологии.

**Ключевые слова:** кафедра клинической фармакологии; история.

## К 30-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Кафедра клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) была организована 1 сентября 1983 года во исполнение приказа Министерства здравоохранения РСФСР № 488 от 27.07.83. Это была одна из первых в стране кафедр клинической фармакологии.

Первым заведующим кафедрой стал доктор медицинских наук, профессор Вильям Анатольевич Гусель, который возглавлял кафедру с 1983 по 1994 гг.

История кафедры клинической фармакологии тесно связана с кафедрой фармакологии СПбГПМУ. Вильям Анатольевич после окончания в 1965 г. Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ), ныне СПбГПМУ, работал на кафедре фармакологии в качестве ассистента (с 1968 г.), доцента (с 1976 г.) и профессора (с 1978 г.), его учителями были академик АМН СССР Владимир Моисеевич Карасик и профессор Ирина Валерьевна Маркова.

В. М. Карасик — организатор и заведующий кафедрой фармакологии ЛПМИ с 1934 по 1964 гг. Владимир Моисеевич — выпускник Казанского университета в 1916 г., в качестве военного врача участвовал в Первой мировой войне. С 1922 по 1940 гг. работал на кафедре фармакологии 1-го Ленинградского медицинского института (ЛМИ) им. акад. И. П. Павлова сначала в должности ассистента, затем доцента и профессора. В 1935 г. ему присуждена ученая степень доктора медицинских наук и звание профессора. В 1946 г. он был избран член-корреспондентом АМН СССР, а в 1960 г. — действительным членом АМН СССР.

В 30-х и начале 40-х годов В. М. Карасик одновременно с работой в ЛПМИ работал в токсикологических лабораториях Института экспериментальной медицины (ИЭМа) и Санитарно-химического института. В годы Великой Отечественной войны был консультантом санотдела Ленинградского фронта, токсикологом санотдела Московской зоны обороны. В 1944 г. вернулся к заведованию кафедрой фармакологии ЛПМИ.

Владимир Моисеевич был всесторонне образованным человеком, обладающим чрезвычайно широкими знаниями не только в области фармакологии и медицины, но и в искусстве, литературе, музыке. Так, например, им была написана уникальная монография «Прошлое и настоящее фармакологии и лекарственной терапии» (Л., «Медицина», 1965). Эта книга представляет собой исторический очерк воззрений на содержание лечебного эффекта лекарств. Это глубоко философский труд. Большинство работ по токсикологии были секретными и не публиковались в открытой печати.

Ученики В. М. Карасика — профессоры И. В. Маркова, И. П. Лапин, В. Б. Прозоровский, А. И. Подлесная — возглавили кафедры и ведущие фармакологические и токсикологические лаборатории и отделы различных учреждений Ленинграда.

УДК: 616-053.2

Академиком В. М. Карасиком были заложены основы педагогики на кафедре фармакологии. Например, он считал наглядность преподавания очень важным педагогическим умением и вел специальные занятия (сейчас бы их назвали «элективный курс»), посвященные фармакологическим задачам. При нем в материалы для обучения студентов были предложены эпикризы историй болезни, иллюстрирующие особенности клинического применения лекарств, то есть заложены основы будущей клинической фармакологии.

При Владимире Моисеевиче началась педиатрическая фармакология — исследование и преподавание особенностей действия лекарственных средств у детей. В. М. Карасик по праву считается основоположником отечественной возрастной фармакологии.

Профессор Ирина Валерьевна Маркова, будучи ученицей и преемницей академика В. М. Карасика, продолжила активные исследования в области возрастной фармакологии.

Ирина Валерьевна в 1948 г. с отличием закончила ЛПМИ и была оставлена в аспирантуре. В 1951 г. защитила кандидатскую диссертацию и начала работать ассистентом кафедры фармакологии. В 1963 г. защитила докторскую диссертацию, а в 1966 г. ей было присвоено звание профессора.

С 1964 по 1988 гг. профессор И. В. Маркова возглавляла кафедру фармакологии ЛПМИ. Вся ее творческая жизнь посвящена разработке особенностей использования лекарственных средств в педиатрии. Она является автором учебника «Фармакология» для студентов педиатрических факультетов высших медицинских учебных заведений (1-е издание — 1994 г., 2-е издание — 2001 г.). Лекции Ирины Валерьевны всегда содержали самые последние сведения о фармакологии, хорошо воспринимались студентами, были связаны с будущей практической деятельностью врачей-педиатров.

И. В. Маркова уделяла большое внимание подготовке педагогических кадров. За годы ее работы со слушателями Факультета повышения квалификации (ФПК) на кафедре прошли усовершенствование по фармакологии около 500 фармакологов.

Профессором И. В. Марковой создано первое в нашей стране Руководство по клинической фармакологии для педиатров — «Педиатрическая фармакология», Л.: Медицина, 1980 г. — первое издание, в 1987 г. вышло второе издание. Многие ее книги имеют четкую практическую направленность: «Отравления в детском возрасте» (1977 г.), «Клиническая токсикология у детей и подростков» (I и II части, 1999 г.), «Клиническая фармакология новорожденных» (1984 г., 1983 г.), «Антибиотики и витамины в лечении новорожденных» (1993 г.) и другие.

Таким образом, на кафедре фармакологии ЛПМИ всегда была четкая направленность на практику. На кафедре в первую очередь ценились и подчеркивались для обучающихся те сведения о лекарственных средствах, которые могли иметь значение для лечащего доктора. Поэтому, когда возникла необходимость создать и возглавить кафедру клинической фармакологии, Ученым Советом ЛПМИ был выбран ученик академика В. М. Карасика и профессора И. В. Марковой — профессор Вильям Анатольевич Гусель. Вильям Анатольевич был первым аспирантом профессора И. В. Марковой.

Профессор В. А. Гусель — прекрасный организатор, крупный ученый и первоклассный педагог. В 1983 г. им была создана кафедра клинической фармакологии с курсом ФУВ. Подготовлены учебные программы и учебно-методические пособия для студентов 6 курса и слушателей Факультета повышения квалификации. Одновременно на кафедре проходят первичную специализацию и повышение квалификации преподаватели кафедр и курсов клинической фармакологии со всего Советского Союза. Начато изучение фармакокинетических особенностей лекарственных препаратов у детей. В то время на кафедре работали профессор А. Д. Зисельсон, ассистенты Г. А. Лапис, А. М. Ротледер, П. Б. Корнев и старший лаборант Д. П. Смирнов; позже на кафедру пришли преподавать доценты А. В. Харчев и Н. А. Аксенов, ассистенты А. К. Хаджидис и А. Н. Галустян.

Профессором В. А. Гуселем (совм. с проф. И. В. Марковой) написан «Справочник педиатра по клинической фармакологии» (Л.: Медицина, 1989). Книга не потеряла своего значения и привлекательности до сегодняшнего дня, хотя прошло уже 23 года, а для клинической фармакологии это не мало.

В. А. Гусель является автором более 100 печатных трудов, в том числе он принимал участие в создании Учебника (1979 г.) и Учебного пособия (1988 г.) по фармакологии (под ред. И. В. Марковой), монографии «Отравления в детском возрасте» (под ред. И. В. Марковой, 1977 г.) и других книг.

С 1995 года по настоящее время кафедрой (с 2009 года — курсом) заведует доктор медицинских наук, профессор Игорь Борисович Михайлов.

Профессор И. Б. Михайлов закончил ЛПМИ в 1978 г., а в 1981 — аспирантуру на кафедре фармакологии ЛПМИ. В том же году защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессора В. А. Гуселя. С 1981 по 1992 гг. — ассистент кафедры фармакологии. В 1992 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук, научным консультантом была профессор

И. В. Маркова. С 1993 г. — доцент кафедры фармакологии и директор Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии (СПбГПМА), а с 1994 г. — профессор кафедры фармакологии. В 1995 г. был избран на должность заведующего кафедрой клинической фармакологии СПбГПМА. В 1995 г. ему присвоено ученое звание член-корреспондента РАЕН. Он — член правления Всероссийского и Санкт-Петербургского общества фармакологов и клинических фармакологов, член правления Санкт-Петербургского научного общества терапевтов им. С. П. Боткина.

Игорь Борисович — автор первого в России учебника по «Клинической фармакологии» для студентов педиатрических факультетов. Учебник выдержал уже 5 изданий (1998 г., 2000 г., 2002 г., 2005 г., 2013 г.). Он также является автором учебника по «Фармакологии» (в соавт. с И. В. Марковой и М. В. Неженцевым; 1994 г., 2001 г., 2008 г.) для студентов педиатрических факультетов.

И. Б. Михайлов — автор более 250 печатных трудов, в том числе авторских свидетельств на изобретения и 27 монографий: «Сердечные гликозиды (кардиальные и внекардиальные эффекты)» (в соавт. с И. В. Марковой; 1992 г.), «Основы клинической фармакологии при лечении дерматозов у детей» (в соавт. с Ф. А. Зверьковой и И. А. Горлановым; 1999 г.), «Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии» (в соавт. с В. К. Ярославским; 2001 г.), «Лекарства для детей» (совм. с И. В. Марковой; 2001 г.), «Настольная книга врача по клинической фармакологии» (2001 г.), «Фармакотерапия нервных болезней у взрослых и детей» (совм. с В. И. Гузевой; 2002 г.), «Лекарственные средства в педиатрии: справочник» (совм. с И. В. Марковой; 2002 г.), «Лекарственные средства в современной офтальмологической практике» (совм. с Е. Е. Сомовым; 2003 г.), «Медикаментозные осложнения и пути их устранения» (совм. с И. В. Марковой; 2004 г.), «Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций» (совм. с В. Н. Тимченко и В. В. Левановичем; 2004 г.), «Паразитарные инвазии в практике детского врача» (совм. с В. Н. Тимченко, В. В. Левановичем и Н. С. Абдукаевой; 2005 г.), «Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей» (2005 г.), «Клиническая фармакология — основа рациональной фармакотерапии» (2013 г.) и других.

В помощь практическому здравоохранению сотрудниками кафедры клинической фармакологии созданы многочисленные методические пособия для педиатров и терапевтов: «Стандарты рациональной антибиотикотерапии в детской амбулаторной практике» (1998 г.), «Фармакотерапия больных ОРВИ де-

тей на догоспитальном этапе» (2000 г.), «Рациональная антибиотикотерапия в амбулаторной практике» (2001 г.), «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у детей в амбулаторной практике» (2003 г.), «Применение про- и пребиотиков при дисбиозе кишечника у детей» (2004 г.), «Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности» (2004 г.), «Фармакотерапия гриппа и ОРВИ у детей в амбулаторной практике» (2005 г.), «Фармакотерапия острой диареи у детей» (2006 г.), «Профилактика дефицита кальция у детей» (2006 г.), «Рациональная фармакотерапия остеоартрозов» (2009 г.), «Коррекция вторичного приобретенного иммунодефицита: выбор препаратов» (2009 г.), «Болезни печени: выбор гепатопротекторов» (2009 г.), «Медикаментозная коррекция первичного ожирения» (2009 г.), «Фармакотерапия эректильной дисфункции» (2010 г.), «Фармакотерапия диспепсии» (2010 г.), «Боли в животе: выбор лекарственных препаратов» (2010 г.), «Табачная зависимость: современный подход к лечению» (2011 г.), «Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей: выбор флеботоников» (2012 г.), «Омега-3-дефицитные состояния: характеристика препаратов, применяемых для их устранения» (2013 г.), «Первичная головная боль: выбор препаратов» (2013 г.), «Головокружение: выбор препаратов» (2013 г.) и другие.

Многие книги и методические пособия явились результатом тесного сотрудничества с другими кафедрами СПбГПМУ.

В настоящее время на кафедре (с 2009 года — курсе) работает 10 преподавателей: зав. — проф. И. Б. Михайлов, доценты И. М. Косенко и Е. Б. Павлова, ассистенты А. А. Акимов, Т. В. Виноградова, С. И. Чиркова, А. Б. Сосновик и С. С. Миронова, ст. лаб. Т. В. Заостровская и Г. В. Кольцова.

Учебная, лечебно-консультативная и научная работа сотрудников кафедры проходит в Клинике СПбГПМУ, Детской городской инфекционной больнице № 5 им. Н. Ф. Филатова, Детской городской больнице № 1, Городской больнице № 3 (Елизаветинской больнице), а также в поликлиниках города.

Коллективом кафедры разработана «Программа по клинической фармакологии для студентов, обучающихся по специальности 040200 «Педиатрия», созданы Учебно-методические пособия и «Тестовые задания по клинической фармакологии».

Основным направлением научной деятельности сотрудников кафедры является — «Совершенствование подходов к фармакотерапии инфекционных и соматических заболеваний у детей».

Научные исследования кафедры посвящены созданию новых активных патогенетически обоснованных противоэпилептических препаратов для

борьбы с резистентными формами эпилепсии; поиску путей увеличения широты терапевтического действия сердечных гликозидов; изучению эффективности пре- и пробиотиков у детей с разной патологией желудочно-кишечного тракта и при пиелонефрите; созданию системы экспертной оценки качества фармакотерапии и рационального использования лекарственных средств при заболеваниях детского возраста; оптимизации подходов к фармакотерапии инфекционных и соматических заболеваний у детей.

Работами сотрудников кафедры была изучена роль метаболитов триптофана кинуренинового ряда (d, l-кинуренина, хинолиновой, антрапиловой, ксантуреновой и других кислот), серотонина, ацетилхолина и  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы в патогенезе эпилепсии; выявлены возможности использования при эпилепсии в терапевтических целях разных фармакологических веществ, которые были успешно апробированы в клинике.

Совместно с Институтом высокомолекулярных соединений АН СССР были созданы иммобилизованные на сополимере (винилпирролидоне с малеиновым ангидридом) сердечные гликозиды, менее токсичные и обладающие большей широтой терапевтического действия, чем их обычные аналоги. Изучены кардиальные и внекардиальные эффекты сердечных гликозидов и их иммобилизованных аналогов.

Ряд исследований были посвящены оптимизации лечения больных с бронхиальной астмой, острой сердечной недостаточностью, заболеваниями желудочно-кишечного тракта и пиелонефритом.

На кафедре организовано мониторинговое концентрирование препаратов с малой широтой терапевтического действия (дигоксина, теофиллина, дофамин, аминогликозидных антибиотиков и др.).

Сотрудниками кафедры создана система экспертной оценки качества антибактериальной терапии у детей. С учетом современных данных отечественной и зарубежной литературы, а также собственных исследований, включающих анализ использования антибактериальных препаратов при различных заболеваниях у детей, разработаны стандарты антибактериальной терапии детей в условиях поликлиники и внутрибольничные стандарты обследования и терапии детей, больных скарлатиной, ангиной, инфекционным мононуклеозом, иерсиниозной инфекцией, ОРВИ, пневмонией.

За 30 лет существования кафедры клинической фармакологии СПбГПМУ было защищено 3 докторских и 11 кандидатских диссертаций.

На базе кафедры вот уже 10 лет функционирует Общество клинических фармакологов города Санкт-Петербурга (председатель — профессор И. Б. Михайлов).

Сотрудники кафедры ежегодно (с 2005 года) организуют конференции для врачей Санкт-Петербурга, посвященные актуальным вопросам клинической фармакологии, с привлечением ведущих специалистов из других городов России и из-за рубежа.

#### THE 30th ANNIVERSARY OF CLINICAL PHARMACOLOGY DEPARTMENT OF SPBSPMU

*Mikhailov I.B.*

◆ **Resume.** The editorial commemorating St. Petersburg State Pediatric Medical University Clinical Pharmacology Department 30th anniversary portrays basic historical stages of its development as well as achievements and contributions by the Department leading scientists into Clinical Pharmacology.

◆ **Key words:** Clinical Pharmacology Department; history.

#### ◆ Информация об авторе

*Михайлов Игорь Борисович* — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии с курсом клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: mikhailov@gmail.com.

*Mikhailov Igor Borisovich* — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Ophthalmology of clinical pharmacology courses. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: mikhailov@gmail.com.



© О. П. Григорьева,  
Н. Д. Савенкова,  
М. Э. Лозовская

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава России

**Резюме.** В обзоре литературы представлены особенности течения заболеваний почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза. Подробно освещены вопросы развития тубулоинтерстициальной нефропатии, вторичного АА-амилоидоза, нефротического синдрома у детей с туберкулезной инфекцией. Изложены современные представления о нефротоксичности противотуберкулезных препаратов.

**Ключевые слова:** дети; поражение почек; инфицирование микобактериями туберкулеза.

В соответствии с информацией ВОЗ, около 2 миллиардов людей, треть общего населения Земли, инфицировано микобактериями туберкулеза [51]. Ежегодно туберкулезом заболевает 9 миллионов человек во всем мире, из них 3 миллиона умирают от его осложнений [48]. Согласно оценке ВОЗ, в 2009 году в мире проживало около 14 (12–16) млн. больных туберкулезом, что определяет показатель распространенности заболевания равным 201 (169–239) больному на 100 тыс. населения [49]. В Европейском регионе ВОЗ проживает около 560 000 больных туберкулезом (63 на 100 тыс.), 3,9 млн. больных туберкулезом проживает в странах Африканского региона ВОЗ и 4,9 млн. в Юго-Восточной Азии. Наибольшее число больных туберкулезом в мире сосредоточено в Индии (3 млн.) и Китае (1,8 млн.). При этом половина всех больных туберкулезом в мире проживает в пяти странах: Индии, Китае, Нигерии, Бангладеш и Индонезии [49, 50].

В 2011 году в России отмечено 104 300 случаев впервые выявленного активного туберкулеза, показатель заболеваемости туберкулезом составил 73 на 100 тыс. населения. В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости туберкулезом в 2011 году составил 51,7 на 100 тыс. населения [11, 44]. Среди всех впервые выявленных больных туберкулезом основную группу составляют больные, получающие медицинскую помощь в системе МЗСР — 80,9%, больные пенитенциарных учреждений — 12%, лица БОМЖ — 1,8%, иностранные граждане — 1,9%, прочие — 3,4%. Показатель заболеваемости внелегочными формами туберкулеза в 2010 г. по России составил 2,5 на 100 тыс. населения, в Санкт-Петербурге за 2011 год 1,3 на 100 тыс. населения [11, 44]. В 2011 году показатель смертности составил 14,2 на 100 тыс. населения [47].

В связи с тем, что дети и подростки — это основная индикаторная группа населения, остро реагирующая на неблагоприятные изменения в окружающей среде, в том числе на распространение инфекции, число тубинфицированных растет, в первую очередь, среди этой части населения. Необходимо отметить, что показатели инфицированности микобактериями туберкулеза и заболеваемости туберкулезом являются одними из наиболее прогностически значимых, четко отражающих происходящие сдвиги в эпидемиологической обстановке по туберкулезу [3, 30, 40, 43].

Первичное инфицирование детей и подростков в 2009 г. составило 1065,6 на 100 000 детей и подростков. Показатель первичного инфицирования подростков в 3 раза меньше, чем детей всех возрастов, но это не является положительным фактом, а связано с тем, что большинство подростков к этому времени уже инфицированы МБТ [44].

В 2011 году показатель заболеваемости туберкулезом среди детей (от 0 до 14 лет) вырос на 8,6%, составив 16,6 на 100 000 (2010 г. — 15,2 на 100 000) [27]. В Санкт-Петербурге показатель заболеваемости в 2011 году среди детей составил 21,7 на 100 тыс. детского населения. Доля мигрантов среди заболевших детей составила 12,4% [11]. Пока-

УДК: 616.61-053.2]-002.5

затель инфицированности МБТ детей и подростков по Санкт-Петербургу составил: 0–14 лет — 26,4%, 15–17 лет — 54,3% [11, 27].

Патоморфоз туберкулезной инфекции у детей на современном этапе сопряжен с иммунным и цитокиновым дисбалансом. Возникающие на фоне специфической инфекции изменения в иммунной системе организма рассматриваются как вторичная иммунная недостаточность, а тяжесть течения заболевания коррелирует с выраженностью тех или иных иммунологических сдвигов [20, 31, 38].

В исследовании А.С. Поздняковой (2010) проведен анализ иммунологических показателей у детей и подростков, инфицированных микобактериями туберкулеза. При инфицировании микобактерии туберкулеза непосредственно или опосредованно оказывают повреждающее влияние на иммунокомпетентные клетки организма ребенка, что, несомненно, может способствовать развитию заболевания. Иммунологическая реактивность инфицированных микобактериями туберкулеза детей и подростков характеризуется снижением количества общих Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) и пула активированных Т-лимфоцитов ( $CD3^+HLA-DR^+$ ), значительным повышением числа естественных Т-киллерных клеток ( $CD3^+CD16^+CD56^+$ ). Отмечено достоверное увеличение В-лимфоцитов при сниженной концентрации иммуноглобулинов, особенно IgA и значительное повышение компонентов комплемента С3 с и С4. Цитокиновый статус характеризуется достоверно высокой концентрацией провоспалительного IL-1 $\beta$ , низким уровнем ИФН- $\gamma$  и IL-4. Продукция противовоспалительного IL-4 снижена в 5 раз, ИФН- $\gamma$  — более чем в 3 раза. Уровень ФНО- $\alpha$  аналогичен группе здоровых лиц. Изменения иммунного и цитокинового статуса указывают на нарушения в звеньях иммунопатогенеза, ответственных за противотуберкулезную защиту. Это, несомненно, может способствовать развитию заболевания и указывает на необходимость иммунокоррекции у инфицированных микобактериями туберкулеза детей и подростков при проведении химиопрофилактики.

Т.Е. Тюльковой с соавт. (2010) изучались клинико-иммунологические особенности детей с виражом туберкулиновых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем. Сформированы группы детей 10–14 лет с виражом туберкулиновых проб в зависимости от наличия установленного контакта. В первую группу вошли дети с виражом туберкулиновых проб и установленным контактом с бактериовыделителем длительностью до 12 месяцев. Вторая группа — дети с виражом туберкулиновых проб без установленного контакта с бактериовыделителем. Третья группа сравнения, в которую

включались пациенты, поступившие на лечение в областной противотуберкулезный диспансер. При анализе полученных данных установлено снижение количества  $CD3^+$ ,  $CD4^+$  у пациентов второй группы. Снижение экспрессии рецепторов  $CD25^+$  на лимфоцитах у детей из первой группы. Количество зрелых В-лимфоцитов в 1 группе — 53,5%, 2 группе — 55,1%, 3 группе — 68%. Ускорение фагоцитоза поглощения у детей первой группы. У пациентов третьей группы снижено содержание интерферона- $\gamma$ , повышено содержание IL-2, IL-1. Синтез IL-4 у детей с виражом туберкулиновых проб без установленного контакта с бактериовыделителем несколько выше, чем в других группах. IL-4 и IL-2 являются антагонистами. IL-4 является Th2 зависимым цитокином, сопровождает реакции гиперчувствительности немедленного типа по Th2 пути, интерферон- $\gamma$  является Th1 зависимым цитокином, при активации клеточного Th1 пути иммунного ответа. У детей из второй группы высокий уровень интерлейкинов IL-4, интерферона- $\gamma$  свидетельствует о смешанном типе иммунного реагирования [39].

У детей с хроническим гломерулонефритом, инфицированных микобактериями туберкулеза, в 93% случаев, а у неинфицированных в 66% выявляется дисфункция Т и В системы иммунитета [9].

Имеющиеся дефекты клеточного и гуморального звеньев иммунитета у инфицированных микобактериями туберкулеза создают условия для персистенции возбудителя и развития заболевания. Важной особенностью современного течения туберкулеза у детей и подростков является сочетание его с неспецифическими заболеваниями [4]. Инфицирование микобактериями туберкулеза способствует снижению неспецифической реактивности организма, усиливает антигенную нагрузку и сенсибилизацию, ухудшая течение неспецифической патологии у детей и подростков [12, 37]. Как показывают наблюдения, инфицированные микобактериями туберкулеза дети, часто болеющие неспецифическими заболеваниями, имеют риск развития туберкулеза в 6,5 раз выше по сравнению с эпизодически болеющими инфицированными [22]. С другой стороны, персистенция условно патогенной флоры, среди которой доминирует стафилококк (60%), приводит к снижению неспецифической резистентности у детей из группы «часто болеющих», что повышает риск их инфицирования микобактериями туберкулеза [38]. Кроме того, у ряда детей выявляются ассоциации МБТ с вирусной инфекцией (герпес-вирус, вирус Эпштейн–Барр, цитомегаловирус). А.Ф. Мейснер с соавт. (2008) отмечает, что изучение механизмов иммунологической реактивности инфицированных микобактериями туберкулеза детей, а также факторов риска, под действием которых может возникнуть со-

стояние латентного микробизма, является перспективным и открывает возможности для раннего выявления детей, угрожаемых по туберкулезу.

Вопросам поражения почек у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, посвящены работы Р. Ф. Езерского (1986); Ю. А. Боженова (1989); Е. П. Абрамцевой (2000, 2001); Т. К. Рогацевич (2005). В классификации тубулоинтерстициального нефрита (ТИН), обусловленного инфекцией, Colvin R. V. (1994), Alon U. S. (2004) выделили ТИН, ассоциированный с *M. tuberculosis*, обусловленный токсическим воздействием на тубулоинтерстициальную ткань почек [29].

Т. К. Рогацевич (2005) по результатам клинико-эпидемиологического исследования среди инфицированных и больных туберкулезом детей в 9% случаев выявлен мочевого синдром, характеризующийся абактериальной лейкоцитурией или ее сочетанием с микрогематурией и протеинурией, что свидетельствует о развитии интерстициального нефрита. Доказано, что одной из причин развития хронического абактериального тубулоинтерстициального нефрита является инфицирование микобактериями туберкулеза.

В возникновении тубулоинтерстициального нефрита у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза, имеет значение воздействие на эпителий канальцев токсинов или самого возбудителя. Опасность развития ТИН появляется у детей со сроком инфицирования МБТ от 3 и более лет [32].

Персистенция туберкулезной инфекции в организме ребенка обуславливает полиморфизм изменений в почках. У инфицированных МБТ детей наблюдается скрытая нефропатия в форме изолированного мочевого синдрома. Частота мочевого синдрома зависит от активности туберкулезного процесса, объема и длительности проведения терапии противотуберкулезными препаратами. У детей с активной формой туберкулезного процесса мочевого синдром встречается в 2 раза чаще, чем среди всех больных и инфицированных МБТ детей. В 45% случаев мочевого синдрома выявляется еще до начала проведения курса противотуберкулезного лечения [6, 32].

Длительное персистирование возбудителя туберкулеза в условиях инфицирования организма вызывает состояние гиперчувствительности замедленного типа. Тканевые процессы, развивающиеся в почках, являются неспецифическими по морфологической картине, но этиологически связаны с туберкулезом. Они представлены диффузными и узелковыми лимфогистиоцитарными инфильтрациями, скоплениями лимфоцитов, что укладывается в понятие интерстициального нефрита как иммуноклеточного процесса, протекающего по типу ГЗТ [6]. Изолированный мочевого синдром у инфици-

рованных туберкулезом детей является выражением тубулоинтерстициального процесса, который в условиях постоянного антигенного воздействия микобактерий туберкулеза рассматривается как иммуноклеточный нефрит по типу реакции ГЗТ [6].

В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции у 33% детей наблюдаются изменения в моче в виде альбуминурии, эритроцитурии, увеличения количества лейкоцитов в осадке [6]. У детей, инфицированных МБТ, нефропатия сопровождается симптомами хронической интоксикации, микрополиаденией (80%), артериальной гипотонией (58%), формированием микросоматического дисгармоничного типа физического развития (73%), абактериальной лимфоцитозной лейкоцитурией и микроэритроцитурией [32]. Течение тубулоинтерстициальной нефропатии сопровождается никтурией и изменением клиренса мочевого кислоты, степень которой зависит от длительности инфицирования МБТ. При длительности инфицирования 2–3,5 года регистрируется повышение клиренса мочевого кислоты. Максимальных величин он достигает к 4,5 годам инфицирования микобактериями туберкулеза. При более длительном сроке инфицирования этот показатель снижается и достигает минимального уровня к 6 годам [32].

Как отмечает Ю. А. Боженов (1989), нефриты у инфицированных МБТ детей характеризуются несоответствием между выраженными изменениями в мочевом осадке и незначительными экстраренальными проявлениями. Отличительной чертой токсикоинфекционных изменений в почках при туберкулезной инфекции является быстрое обратное их развитие под влиянием противотуберкулезной терапии. Для нефропатий туберкулезной этиологии характерно постепенное, скрытое развитие заболевания, совпадающее с появлением чувствительности к туберкулину, обнаружением лимфоцитозной или смешанной лейкоцитурии наряду с гематурией или протеинурией, положительные результаты провокационных и иммунологических проб. Диагностическими критериями интерстициального нефрита, обусловленного туберкулезной инфекцией, являются развитие мочевого синдрома на фоне инфицированности микобактериями туберкулеза, абактериальный характер лейкоцитурии в сочетании с протеинурией и/или микроэритроцитурией, нарушение концентрационной способности почек при нормальной клубочковой фильтрации, отсутствие микобактерий в моче при бактериоскопии и посевах на среду Левенштейна–Йенсена [1, 2, 6, 32].

Развитие тубулоинтерстициального нефрита может быть обусловлено проведением лекарственной терапии. В этом случае острый тубулоинтерстициальный нефрит токсического генеза возникает как реакция на различные химические вещества (ри-

фампицин, пипразинамид, ципрофлоксацин, офлоксацин) которые, кумулируясь в канальцах и интерстициальной ткани, вызывают острый канальцевый некроз, интерстициальный отек [5, 14, 23, 26].

Лекарственно-индуцированный острый ТИН характеризуется отеком, эозинофильной инфильтрацией, образованием гранул в интерстиции, отложением иммунных комплексов на базальной мембране канальцев [10]. Заболевание протекает с полиурией, умеренно выраженной протеинурией тубулярного или смешанного типа, абактериальной лейкоцитурией, микрогематурией. Характерно быстрое присоединение к раннему нарушению концентрационной способности почек, азотемии без олигурии с развитием клинической картины неолитурической острой почечной недостаточности [10]. В зависимости от дозы и длительности воздействия противотуберкулезного препарата развивается острый или хронический ТИН [28]. Фактором риска развития хронического ТИН лекарственной этиологии является аллергическая предрасположенность организма.

У инфицированных МБТ детей с интерстициальным нефритом присоединение вторичной инфекции вызывает развитие клинической картины пиелонефрита. Инфекционно-токсическое поражение почек рассматривается как предамлоидозное состояние [6].

Л. Н. Кочубей (1993) у больных туберкулезом выявлено развитие вторичного амилоидоза почек, протекающего с нефротическим синдромом [34]. У пациентов с нефропатическим амилоидозом различают 4 стадии: латентную, протеинурическую, нефротическую и азотемическую [13, 35, 45, 46].

В XIX — первой половине XX века основной причиной амилоидоза являлись хронические инфекции, в частности туберкулез. Сохраняет свою актуальность туберкулезная инфекция и на сегодняшний день. Во фтизиатрической практике амилоидоз почек встречается сейчас как осложнение нелеченных деструктивных форм туберкулеза легких у подростков и взрослых. Ведущими причинами амилоидоза почек в настоящее время являются ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и другие заболевания соединительной ткани, болезнь Крона, псориаз [13, 35, 46].

При туберкулезной инфекции у детей описано развитие полного или неполного нефротического синдрома с различными морфологическими вариантами. На ассоциацию туберкулеза легких и мембранозной нефропатии, проявляющейся нефротическим синдромом, указывают J. L. Rodriguez-Garcia и соавт. (1993), и мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита А. Meugier и соавт. (1988), J. Teguel и соавт. (1997).

Н. Д. Савенковой (1996) описано развитие вторичного амилоидоза с клиникой нефротического синдрома у пациента с комбинированным врожденным иммунодефицитом с микст-инфекцией туберкулезной, микотической (кандидоз, аспергиллез), вирусной [33].

Следует учитывать нефротоксичность препаратов (стрептомицин, рифампицин), используемых для лечения туберкулеза. Возможно развитие нефротического синдрома, ассоциированного с нефротоксичностью при терапии рифампицином, стрептомицином и канамицином [34]. Нефротический синдром в этом случае является следствием прямого токсического действия препаратов или патологических процессов — иммунологического, токсико-аллергического, гемодинамического, метаболического. Развитие нефротического синдрома возможно как после однократного приема лекарств, так и в результате продолжительного лечения. Нефротический синдром, вызванный ксенобиотиками, либо проявляется изолированной протеинурией с постепенно развивающейся полной клинической картиной, либо развивается бурно — с выраженными отеками, протеинурией, гипоальбуминемией. Лекарственный нефротический синдром может протекать с сохранением функции почек или с развитием острого повреждения почек [18, 23, 24, 46, 52].

При отсутствии своевременной диагностики или лечения инфицирования микобактериями туберкулеза у детей и подростков возможно развитие туберкулеза почек. В настоящее время нефротуберкулез у детей и подростков составляет около 3–5% среди всех внелегочных форм туберкулеза. В соответствии с принятой клинической классификацией туберкулеза почек различают: туберкулез паренхимы почек (паренхиматозный туберкулез почек) — инфильтративная (недеструктивная) форма; туберкулез почечного сосочка (папиллит) — ограниченно-деструктивная форма; кавернозный туберкулез почек — деструктивная форма; туберкулезный пионефроз; посттуберкулезные изменения: пиелонефрит, гидрокаликоз, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, микроцистит [1].

Нефротуберкулез у детей в последние годы имеет особенности: проявляется мало выраженной клинической картиной, порой только функциональными нарушениями, принимает хроническое течение с увеличением удельного веса параспецифических поражений, проходит в виде «малых» форм или вовсе не распознается, туберкулиновая чувствительность имеет тенденцию к понижению [1, 2].

У подростков деструктивные формы заболевания составляют около 35–40% случаев. У детей, наоборот, благодаря согласованной работе педиатрической, нефрологической и фтизиатрической

служб в 86% наблюдаются ранние формы заболевания — туберкулез паренхимы почек, реже туберкулезный папиллит (9%), очень редко — кавернозный туберкулез почек (6%). При ранних неструктивных формах нефротуберкулеза излечению наступает у 100% больных, функция почек не нарушается [1].

Превентивная терапия, применяющаяся в России с 1962 года, является одним из наиболее эффективных методов предупреждения развития туберкулеза у детей и подростков. Применение противотуберкулезных препаратов с профилактической целью снижает вероятность заболевания туберкулезом в 5–7 раз. Детям и подросткам, инфицированным туберкулезом, при лечении большими дозами стероидных гормонов в связи с различными неспецифическими заболеваниями, химиопрофилактика осуществляется одним курсом. При продолжении стероидной терапии поддерживающими дозами химиопрофилактика не проводится [1, 16, 17, 19, 30].

Эффективность химиопрофилактики определяют с помощью клинико-лабораторных показателей и результатов туберкулиновых проб. Снижение чувствительности к туберкулину, удовлетворительные клинико-лабораторные показатели и отсутствие заболевания свидетельствуют об эффективности проводимых профилактических мероприятий [16, 17, 30].

При проведении превентивного лечения возможно развитие побочных реакций. Наиболее часто развиваются аллергические дерматозы, эозинофилия, диспепсические расстройства, увеличение печени, поражение почек [23, 25, 26].

Повреждение почек может возникать как вследствие прямого токсического действия нефротоксического препарата, так и его метаболитов (острый канальцевый некроз, тубулоинтерстициальный нефрит), кроме того, возможно развитие иммунологических процессов по типу гиперчувствительности замедленного типа с участием Т-лимфоцитов [46, 52].

По степени токсичности противотуберкулезные препараты несколько варьируют между собой, но все они относятся к категории лекарств с умеренным влиянием на организм больного. Токсическое поражение почек развивается преимущественно в канальцевой и интерстициальной системе. Отрицательное влияние противотуберкулезных препаратов на почки связано с рядом факторов. Во-первых, многие из них выводятся через почки и в канальцевой системе создают очень высокие концентрации. Во-вторых, в почках происходит метаболизм и биотрансформация некоторых препаратов. Чаще при этом образуются нетоксичные продукты, но иногда — более токсичные, чем исходные. В-третьих, возникающие при применении любого противотуберкулезного препарата аллергические реакции могут стать причиной поражения почек

[23, 24, 25, 26]. Развитие аллергического состояния сопровождается сосудистой реакцией, ферментативными и биохимическими сдвигами, усугубляющими субтоксическое и токсическое действие противотуберкулезных препаратов. В этих случаях лекарственно индуцированная патология квалифицируется как токсико-аллергическая реакция. Одним из вариантов токсико-аллергической реакции с поражением почек является развитие нефрита. Токсико-аллергические побочные реакции трудно поддаются патогенетической терапии и характеризуются затяжным течением [7, 8, 23, 26].

Развитие нефротоксичности зависит от дозы и длительности применения противотуберкулезных препаратов, от функционального состояния почек. Высокий риск острого повреждения почек (ОПП) имеют дети и подростки с предшествующей патологией почек, получающие большие дозы противотуберкулезных препаратов, длительно или неоднократно находящиеся на противотуберкулезной терапии, с высокой индивидуальной чувствительностью организма к лекарственным средствам [26, 46, 52].

При проведении терапии с использованием антибиотиков из группы аминогликозидов поражение почек возникает у 8–26% больных. Аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушение функции ферментных систем ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -азы, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов) [18]. Возникает клиническая картина интерстициального нефрита с нарушением концентрационной функции почек, протеинурией, лейкоцитурией. Осложнение носит обратимый характер, если не наслаивается на уже имеющуюся патологию почек. Острый канальцевый некроз с клиникой неолигурической почечной недостаточности формируется у 5–25% больных и является одним из характерных осложнений терапии аминогликозидами. ОПП развивается чаще на 5-е сутки лечения аминогликозидами [18]. При длительном лечении аминогликозидами у 25% пациентов развивается токсическое нарушение функции почек, обычно быстро обратимое и связанное с выраженным накоплением этих препаратов в проксимальных почечных канальцах. У ряда больных после лечения появляется ферментурия за счет выделения ферментов почечных канальцев, особенно дистальной части нефрона, затем снижается концентрационная функция с появлением протеинурии и цилиндрурии. Нефротоксичность аминогликозидов дозозависима и уменьшается при однократном применении. Наиболее опасны в плане развития нефротоксичности канамицин, амикацин, капреомицин, рифампицин [8, 18, 23, 26, 46, 52].

При приеме канамицина и амикацина нефротоксичность возникает в 5–20% случаев. Она проявляется в виде микрогематурии, микроальбуминемии, снижения скорости клубочковой фильтрации, концентрационной способности почек. В ряде случаев может быть тубулярный некроз с развитием ОПП. Капреомицин вызывает снижение клиренса креатинина, изменения в мочевом осадке. Редко в результате токсического поражения развивается некроз почечных канальцев с возникновением клинической картины ОПП. При приеме рифампицина побочные эффекты возникают, как правило, в течение первых двух месяцев лечения. В литературе имеются единичные сообщения о развитии интерстициального нефрита, некроза почечных канальцев при терапии рифампицином [10, 23, 25, 26, 36, 52].

Ксенобиотики могут провоцировать другие повреждения почек. Препарат первого ряда пиразинамид в редких случаях может вызывать развитие миоглобинурической почечной недостаточности вследствие рабдомиолиза. У 25% пациентов, принимающих пиразинамид, развивается гиперурикемия, вследствие того что основной метаболит пиразинамида — пиразиноевая кислота ингибирует почечную экскрецию мочевой кислоты, что ведет к ее накоплению в организме. Появляются артралгии и миалгии [24, 41, 42].

В начале лечения этамбутолом возможно обострение подагры или развитие гиперурикемии в связи с уменьшением почечного клиренса уратов [26]. Прием изониазида снижает эффективность экзогенных глюкокортикоидов, уменьшает их концентрацию в крови. Кроме того, он может вызвать поражение почек, признаки которого напоминают красную волчанку [7, 8].

При длительной противотуберкулезной химиотерапии возможно развитие кандидомикоза почек и мочевыводящих путей [26]. Вероятность поражения почек увеличивается у пациентов, получающих комбинированную химиотерапию несколькими противотуберкулезными препаратами. По данным И.А. Васильевой (1997), S. Akula et al. (1997), Г.Н. Можонкиной (1998), Г.А. Ворониной (1999), Е.М. Куликовой (2001), В.Ю. Мишина с соавт. (2001), А.Н. Кузьминой (2002), А.В. Асмоловского с соавт. (2003), частота отрицательного действия основных противотуберкулезных препаратов составляет от 7,7 до 61,3%. Тенденция к увеличению частоты побочных реакций имеет место в режимах химиотерапии с использованием стрептомицина, рифампицина и изониазида. При их использовании побочные реакции носят в основном токсический и токсико-аллергический характер, что в ряде случаев может быть связано с качеством самих лекарств, выпускаемых различными фирмами [25]. Побочные

реакции, в том числе и поражение почек, при комбинации основных противотуберкулезных препаратов выявляются в основном на первом месяце интенсивной фазы лечения и, крайне редко, на последующих этапах химиотерапии [7, 8, 24, 26, 42].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные литературы свидетельствуют о патогенетических, клинико-морфологических особенностях нефропатий у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза.

Поражение почек может носить токсико-аллергический характер, быть следствием воздействия *M. tuberculosis* или противотуберкулезных препаратов на тубулоинтерстициальную ткань почек с развитием тубулоинтерстициального нефрита, ОПП. У пациентов с деструктивными формами туберкулеза легких, которые не получают адекватной терапии, развивается вторичный нефропатический АА-амилоидоз. В редких случаях следствием нераспознанного и нелеченного инфицирования микобактериями туберкулеза является развитие туберкулеза почек.

Оценка влияния специфической туберкулезной инфекции у детей при верификации заболеваний почек повышает качество диагностического процесса и определения тактики ведения больного ребенка, что способствует улучшению результатов его лечения.

Стратегия терапии определяется характером патологии почек и состоянием функции почек у детей с ранней туберкулезной интоксикацией, хронической туберкулезной интоксикацией или с легочными и внелегочными формами туберкулеза, у детей, контактных с больным туберкулезом. Терапия должна назначаться совместно фтизиатром, фтизиоурологом, педиатром-нефрологом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамцева Е.П., Ариэль Б.М. Баринов В.С.* и др. Внелегочный туберкулез: Руководство для врачей под ред. А.В. Васильева. — СПб.: Фолиант, 2000. — 560 с.
2. *Абрамцева Е.П., Долинина Е.П.* Особенности туберкулеза мочевой системы у детей на современном этапе. // Туберкулез у детей и подростков в современных условиях: Тез. док. — Санкт-Петербург, 2001. — С. 45–46.
3. *Аксенова В.А.* Туберкулез у детей и подростков. // Туберкулез в Российской Федерации, 2010. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации — 2011. — С. 94–111.
4. *Баранов А.А.* Состояние здоровья детей на рубеже веков: проблемы и решения. // Проблемы туберкулеза. — 2001. — № 1. — С. 3–9.
5. *Беннет В.М.* Лекарственные средства и почки. // Руководство по нефрологии под ред. Дж. А. Вит-

- ворт, Дж. Р. Лоренса. — М.: Медицина, 2000. — С. 325–342.
6. *Боженев Ю.А.* Интерстициальный нефрит у детей, обусловленный туберкулезной инфекцией: Автореф. дис... докт. мед. наук. — Л., 1989. — 35 с.
  7. *Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В.* Основы нефрологии детского возраста. — Киев.: Книга плюс, 2002. — 348 с.
  8. *Гаврильев С.С.* Фармакологическая характеристика противотуберкулезных препаратов, применяемых в Якутии: Учебное пособие. — Якутск.: изд. Якутского университета, 1999. — 34 с.
  9. *Григорьева О.П., Савенкова Н.Д., Лозовская М.Э.* Особенности иммунного статуса у детей с хроническим гломерулонефритом, инфицированных микобактерией туберкулеза. // IV Российский форум «Педиатрия Санкт-Петербурга: Опыт, Инновации, Достижения» Материалы. — Санкт-Петербург, 2012. — С. 25–26.
  10. *Гринштейн Ю.И., Петрова М.М., Кусаев В.В.* Нефрология. Практическое руководство. — Ростов-на-Дону.: Феникс, 2006. — 176 с.
  11. *Жолобов В.Е., Левашев, Ю.Н., Жемков В.Ф.* и др. Аналитический обзор в СПб за 2011. — [http:// www.tubercules.org](http://www.tubercules.org).
  12. *Клочкова Л.В.* Особенности клинического течения бронхолегочных заболеваний у детей, инфицированных микобактериями туберкулеза: Автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 24 с.
  13. *Кокolina В.Ф., Румянцова А.Г.* Практическое руководство по детским болезням. 2-е издание исп. и доп. — М.: Медпрактика, — 2010. — Т. 6. — 736 с.
  14. *Коровина Н.А., Захарова И.Н.* Современные представления о тубулоинтерстициальном нефрите у детей. // Педиатрия. — 2002. — № 2. — С. 99–106.
  15. *Коровина Н.А., Захарова И.Н.* Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей. // Педиатрия — 2008. — № 3. — С. 86–90.
  16. *Король О.И., Лозовская М.Э.* Туберкулез у детей и подростков: Руководство. — СПб.: Питер, 2005. — 424 с.
  17. *Король О.И., Лозовская М.Э., Пак Ф.П.* Фтизиатрия: Справочник. — СПб.: Питер, 2010. — 272 с.
  18. *Лозинский Е.Ю.* Клиническая нефрология. — Владивосток: изд. Дальневосточного университета, 2007. — 292 с.
  19. *Лозовская М.Э., Власова Е.Ю., Глухова Н.В.* Профилактика туберкулеза у часто болеющих детей школьного возраста с гиперергической чувствительностью к туберкулину. // Ребенок и лекарство: Сб. материалов I Междисциплинарного конгресса. — СПб., 2006. — С. 121–124.
  20. *Лядова И.В., Гергерт В.Я.* Реакции Т-клеточного иммунитета при туберкулезе: экспериментальные и клинические исследования. // Туберкулез и болезни легких. — 2009. — № 11. — С. 9–18.
  21. *Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б.* Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 6. — С. 29–32.
  22. *Митинская Л.А.* Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у детей. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 1. — С. 19–25.
  23. *Михайлов И.Б., Маркова И.В.* Медикаментозные осложнения и пути их устранения. — СПб.: «ДИЛЯ», 2004. — 336 с.
  24. *Михайлов И.Б.* Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей — М.: АСТ; СПб.: Сова, 2005. — 798 с.
  25. *Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г.* Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. — М.: Компьютербург, 2004. — 208 с.
  26. *Мишин В.Ю.* Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. — 248 с.
  27. *Нечаева О.Б.* Эпидемиологические показатели по туберкулезу в РФ в 2011 году (предварительные данные). — 2012. — [www.mednet.ru](http://www.mednet.ru).
  28. *Османов И.М.* Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний органов мочевой системы. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1996. — № 1. — С. 36–40.
  29. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста. — СПб.: Левша. Санкт-Петербург, 2008. — 600 с.
  30. *Перельман М.И.* Туберкулез в Российской Федерации 2007 г. / М.И. Перельман, Ю.В. Михайлова. // Аналитический обзор основных статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. — М., 2008. — 171 с.
  31. *Позднякова А.С.* Состояние иммунологической реактивности детей с латентной туберкулезной инфекцией. // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — № 10. — С. 41–44.
  32. *Рogaцевич Т.К.* Морфологические изменения в почках при нефропатиях в зависимости от длительности инфицирования детей микобактериями туберкулеза. // Нефрология и диализ. — 2005. — Т. 7, № 4. — С. 474–477.
  33. *Савенкова Н.Д.* Нефротический синдром в детском возрасте (этиологические, клинико-морфологические, диагностические, терапевтические аспекты, вопросы классификации): Автореф. дис... докт. мед. наук. — СПб., 1996. — 35 с.
  34. *Савенкова Н.Д., Папаян А.В.* Нефротический синдром в практике педиатра: Руководство для врачей. — СПб.: Эскулап, 1999. — 256 с.

35. Саркисова И.А. Ревматоидный артрит как ведущая причина развития вторичного АА – амилоидоза (обзор литературы). // Нефрология и диализ. – 2006. – Т8, № 1. – С. 15–24.
36. Сингел Н. Детская нефрология. – М.: Практика, 2006. – 336 с.
37. Сиренко И.А., Марченко О.Ю. Иммунологическая реактивность при химиопрофилактике у подростков с выражением туберкулиновых проб. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 1991. – № 2. – С. 20–22.
38. Стахеева В.В. Оптимизация клинико-иммунологической диагностики и оздоровление детей дошкольного возраста из групп риска по туберкулезу: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Астрахань., 2011. – 24 с.
39. Тюлькова Т.Е., Корначев А.С., Чугаев Ю.П. и др. Клинико-иммунологические особенности у детей с выражением туберкулиновых проб в зависимости от установленного контакта с бактериовыделителем. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 25–30.
40. Фещенко Ю.И. Мельник В.М., Мыколышин Л.И. Особенности туберкулеза у детей при разных видах контакта с больными активными формами туберкулеза. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2002. – № 1. – С. 24–26.
41. Чуканов В.И., Каминская Г.О., Ливчане Э. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 10. – С. 6–10.
42. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Архипов А.А. и др. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Руководство для практикующих врачей под общ. ред. Чучалин А.Г. – М.: Литтера, 2004. – 874 с.
43. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006 году. – Воронеж, 2007. – 134 с.
44. Шилова М.В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации, в мире и организация противотуберкулезной помощи в России. // Эпидемиология. – 2011. – Т2. – С. 3–18.
45. Шишкин А.Н. Клинико-морфологические сопоставления и прогноз при вторичном (АА) амилоидозе. // Нефрология. – 2001. – Т 5, № 3. – С. 74–78.
46. Чемоданова М.А., Савенкова Н.Д. Особенности повреждения почек при острых отравлениях у детей. // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 66–74.
47. Яблонский П.К. 70 % россиян к 17 годам инфицированы туберкулезом. – 2011. – <http://www.ria.ru/interview>.
48. Centers for Disease Control. Fact Sheet: Tuberculosis in the United States, 2005.
49. Centers for Disease Control. Global tuberculosis control. WHO report 2010. (WHO/HTM/TB/2010.7).
50. Centers for Disease Control. Global tuberculosis control. WHO report 2011. (WHO/HTM/TB/2010.7).
51. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Microbes in Sickness and in Health, 2005.
52. Porter G.A., Palmer B.F., Henrich W.L. Clinical relevance. // Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals, 2nd ed. [Eds M.E. DeBroe, G.A. Porter, W.M. Bennett, G.A. Verpooten]. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003. – P. 3–20.

#### FEATURES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CHRONIC INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES OF DIFFERENT LOCALIZATION

Grigoreva O.P., Savenkova N.D., Losovskaya M.E.

◆ **Resume.** In the article are presented peculiarities of the course of kidney disease in children infected with Mycobacterium tuberculosis. Discussed in detail issues of tubulointerstitial nephropathy, AA-amyloidosis, nephrotic syndrome in children with tuberculosis infection. Presents modern concepts on the mechanism of nephrotoxicity of different groups of anti-TB drugs.

◆ **Key words:** children; kidney damage; infection with Mycobacterium tuberculosis.

#### ◆ Информация об авторах

Григорьева Ольга Павловна – аспирант кафедры факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: grigoreva.83@mail.ru.

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu.

Лозовская Марина Эдуардовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru.

Grigoreva Olga Pavlovna – graduate student of the department of faculty pediatric. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: grigoreva.83@mail.ru.

Savenkova Nadezhda Dmitrievna – MD, PhD, Dr Med Sci, professor, head of the department of the faculty of pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu.

Losovskaya Marina Eduardovna – MD, PhD, Dr Med Sci, professor, head of the department of phthisiology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru.



© Е. Г. Храмова<sup>1</sup>,  
Н. Н. Муравьева<sup>1</sup>, Т. А. Клиорина<sup>1</sup>,  
А. А. Акимов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный  
медицинский университет

им. И. И. Мечникова;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава России

**Резюме.** В лекции освещены современные представления об этиопатогенезе и классификации длительных субфебрилитетов у детей, методология обследования детей. Описаны механизмы формирования терморегуляции в детском возрасте. Представлен последовательный алгоритм диагностического поиска при верификации причин длительного субфебрилитета. Причины ДСФ в различные периоды детства коррелируют с фоновой микросимптоматикой и возрастом ребенка. Выделен отдельный блок общих анамнестических факторов риска развития ДСФ в детском возрасте. В отдельном блоке диагностики ДСФ выделены длительные субфебрилитеты при эндемичных заболеваниях. Диагностический поиск причин длительного субфебрилитета в обязательном порядке должен заканчиваться постановкой диагноза, присутствующего в МКБ X пересмотра.

**Ключевые слова:** субфебрильная температура; (не)инфекционная; дети; классификация; диагностические критерии; диагностический алгоритм.

## ДЛИТЕЛЬНЫЙ СУБФЕБРИЛИТЕТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА

Длительный субфебрилитет (ДСФ) у детей различного возраста до настоящего времени остается одним из наиболее проблемных симптомов в плане объема обследования больного для выяснения его причин и выбора тактики дальнейшего ведения.

### ЭТИОПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ ДЛИТЕЛЬНЫХ СУБФЕБРИЛИТЕТОВ У ДЕТЕЙ

По данным ряда авторов ведущей причиной длительных субфебрилитетов являются функциональные нарушения со стороны нервной системы [34].

Наиболее частой причиной длительного субфебрилитета в детстве следует считать инфекционную патологию [1, 3].

Многие авторы считают ДСФ мультифакториальным симптомом, следствием функциональных нарушений со стороны систем и органов и хронических очагов инфекции.

Распространенность ДСФ за последние годы имеет значительную тенденцию к росту, по данным только 1992 г. — 18% детей [22, 23]. Наиболее часто ДСФ развивается у детей до 1 года (70% от всех детей с субфебрилитетом), а также в пре- и пубертатном периодах (от 8 до 15 лет) [22, 23, 24]. Установлено двойное преобладание мальчиков над девочками в группе детей от 8 до 14 лет.

Особую группу заболеваний в настоящее время представляют герпетические инфекции. Из них следует обратить внимание на  $\beta$  и  $\gamma$  герпетические вирусы (Эпштейн-Барр вирусная инфекция (ЭБВИ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6)), имеющие преимущественную тропность к клеткам иммунной системы. Большой спектр клинических проявлений включает и высокую частоту длительных субфебрильных состояний [8, 9, 25]. За последние годы особенно возросли случаи сочетания этих трех инфекций. В связи с высокой тропностью к иммунной системе, эти вирусы особенно опасны для детей раннего возраста, имеющих естественную иммунную недостаточность [5, 6, 10, 32].

Группа инфекций мочевыделительной системы занимает второе место у детей в течение последних десятилетий после респираторных инфекций [11, 29]. Частота этой патологии ежегодно возрастает более чем на 6%, особенно у детей раннего возраста (23% за последние 3 года). Субфебрилитет был и остается классическим клиническим проявлением инфекции мочевых путей, поэтому повторные анализы мочи в сочетании с посевами мочи входят в обязательную программу обследования таких детей [30].

Основоположником концепции этиопатогенеза ДСФ у детей является И. П. Брызгунов [1, 2, 24]. Согласно его концепции, ДСФ условно можно разделить на 2 группы:

1 группа включает ДСФ, который является симптомом каких-либо заболеваний;

2 группа включает ДСФ, который является моносимптомом патологического состояния и имеет самостоятельное диагностическое значение.

УДК: 616-008]-053.2

Принято выделять следующие критерии ДСФ, имеющего самостоятельное значение:

- 1) наличие повышения температуры тела в течение 3 и более недель от 37 до 38 °С;
- 2) отсутствие отклонений при всестороннем объективном, лабораторном и инструментальном обследовании;
- 3) отсутствие дефицита массы тела;
- 4) диссоциация между частотой пульса и степенью повышения температуры тела (нормокардия, у части больных — брадикардия);
- 5) отрицательный парацетамоловый тест (сохранение температуры после приема терапевтических доз парацетамола).

Принятая с 1984 года классификация ДСФ и фебрильных состояний у детей, предложенная И.П. Брызгуновым, представлена в таблице 1 и предполагает выделение гипертермий непирогенного и пирогенного генеза, а также по отношению к основному диагнозу (ДСФ имеющие и не имеющие самостоятельное значение) [1, 2, 24].

Пирогенными считаются гипертермии, обусловленные экзогенными пирогенами. Экзогенные пирогены — это вещества, которые попадают в организм и вызывают лихорадку (*pyros* — огонь (греч.) и *pyretos* — жар (греч.)). Экзогенными пирогенами являются возбудители различных инфекций (бактериальные, вирусные, микоплазменные и пр.) и живые вакцины (гриппозная, коклюшная, коревая и т.д.) [19, 33].

Эндогенные пирогены вырабатываются в организме макрофагами, купферовскими клетками печени, клетками глиальной ткани, кератиноцитами и пр. К эндогенным пирогенам относятся интерлейкины (1 $\beta$ , ИЛ-6), интерферон  $\alpha$ , фактор некроза опухоли и пр. [31, 34].

Доказано, что ДСФ может развиваться в связи с нарушением функционирования центров терморегуляции без участия пирогенов, т.е. быть неинфекционного генеза. Подобные нарушения (гипоталамический синдром) могут развиваться на фоне внутриутробных инфекций, перинатальной энцефалопатии, при гипертензионно-гидроцефальном синдроме, родовой травме и пр.

ДСФ, имеющий самостоятельное значение, по И.П. Брызгунову, является моносимптомным неврозоподобным расстройством (табл. 1).

К основным признакам ДСФ, имеющего самостоятельное значение, следует отнести следующие данные:

- 1) отсутствие связи между повышением температуры и психической травмой;
- 2) корреляция между ДСФ и обострением хронических очагов инфекции, ОРВИ, черепно-мозговой травмой и пр.;
- 3) однообразность температурной кривой в пределах 37,2–37,5 °С, монотермия, уменьшение суточных колебаний температуры до 0,3–0,5 °С, при норме 1 °С за счет повышения утренней температуры;

Таблица 1

Классификация длительных субфебрилитетов и фебрильных состояний у детей (Брызгунов И.П., 1984)

Этиология	Отношение к основному диагнозу	Характер основного заболевания	Нарушение температурного гомеостаза
1. Гипертермия непирогенного генеза	Имеет самостоятельное значение	1. ДСФ с хроническими очагами инфекции (хронический аденоидит, тонзиллит) 2. ДСФ без хронических очагов инфекции	Смещен уровень регуляции теплообмена, снижена теплоотдача при нормальной теплопродукции
	Не имеет самостоятельного значения	ДСФ при различных заболеваниях: гипоталамические синдромы, эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, феохромоцитомы, отравление салицилатами, эктодермальная дисплазия, ожоги, злокачественная гипертермия и пр.)	– Повышение теплопродукции и теплоотдачи с повышением теплопродукции. – Дефект потери тепла при нормальной теплопродукции
2. Гипертермия пирогенного генеза	Не имеет самостоятельного значения	1. Инфекционно-аллергические заболевания: коллагенозы, туберкулез, бруцеллез	Причина повышения [гипоталамического set point]: – эндогенные пирогены – повышение теплопродукции – снижение теплоотдачи
		2. Аллергические заболевания	
		3. Заболевания кровяной системы (железодефицитная анемия, лейкоз и пр.)	
		4. Онкопатология	
		Другие заболевания	

- 4) рецидивирующее сезонное (осенне-весеннее) течение ДСФ после интеркуррентных инфекций;
- 5) наличие цереброастенического синдрома;
- 6) соматовегетативные расстройства;
- 7) подтвержденные нарушения в диэнцефальной области при исследовании биоэлектрической активности головного мозга [2, 3, 24].

#### ФОРМИРОВАНИЕ ТЕРМОРЕГУЛЯЦИИ В ДЕТСТВЕ

Внутриутробно плод не нуждается в собственной терморегуляции. Тепло, образующееся в организме плода, передается с током крови матери, и температура крови, оттекающей от плода к плаценте, на 0,3–0,5 °С выше, чем крови, притекающей к плоду [12].

У здорового новорожденного ректальная температура составляет 37,7–38,2 °С, что на 0,1–0,6 выше, чем температура тела у матери. При недоношенности, асфиксии и родовой травме наблюдается значительное снижение температуры тела и возврат ее к нормальным величинам в течение нескольких дней.

У здоровых новорожденных аксиллярная температура составляет в среднем 37,2 °С, далее через 2–3 часа падает до 35,7 °С, к 4–5 часу повышается до 36,5 °С, а к 5 дню жизни — до 37 °С.

Понижение температуры в первые дни жизни считается физиологическим и называется транзиторной гипотермией, которая носит адаптационный характер к изменению условий внешней среды.

В первые дни жизни отмечается нестабильность температуры, быстрые изменения при пеленании (снижение), повышение после кормления. Неустойчивость терморегуляции сохраняется в течение 1,5–3 месяцев жизни, после этого возраста формируется температурная кривая, свойственная детям грудного возраста. Циклические суточные колебания температуры тела устанавливаются с 1,5–2 месяцев, окончательно циркадные колебания температуры устанавливаются после 2 года жизни. Наиболее низкая температура тела отмечается в 3 часа ночи, наиболее высокая — с 17 до 18 часов. Разница между высшей и низшей точками температурного цикла у детей больше, чем

у взрослых — 1,4 °С. Суточные колебания температуры более значительны у девочек, чем у мальчиков. Размах колебаний температуры в течение суток при стабильной температуре окружающей среды в первые дни жизни составляет 0,3 °С, к 2–3 месяцам возрастает до 0,6 °С, к 3–5 годам до 1 °С [19, 24].

Ведущими особенностями терморегуляции в детстве являются:

- более высокая теплоотдача по отношению к теплопродукции у новорожденных и на первом году, чем у взрослых;
- у новорожденных и на первом году ограничена способность увеличить теплопродукцию при переохладении (отсутствует «сократительный термогенез»);
- ограничена способность теплоотдачи при перегревании;
- типичная лихорадочная реакция при инфекционных заболеваниях в большинстве случаев не развивается в связи с низкой чувствительностью клеток гипоталамуса к лейкоцитарному пирогену и высокой концентрацией в крови аргининвазопрессина, понижающего температуру [24].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В периоде новорожденности, в грудном и раннем возрасте ДСФ может быть следствием функциональных или органических нарушений со стороны гипоталамуса. Также в эти возрастные периоды характерна лабильность физиологической терморегуляции, поэтому при обследовании необходимо исключить экзогенные факторы (физическую и эмоциональную нагрузку, перегревание, прием пищи и пр.).

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ СУБФЕБРИЛИТЕТОВ У ДЕТЕЙ

Признаки ДСФ, имеющего самостоятельное значение, послужили основой для разработки дифференциально-диагностических критериев инфекционных и неинфекционных субфебрилитетов у детей, представленных в таблице 2 [3].

Таблица 2

Дифференциально-диагностические критерии субфебрильных состояний у детей

Признаки	Субфебрилитет неинфекционный	Субфебрилитет инфекционный
Возраст	Критические периоды: грудной, 8–14 лет	Любой возраст
Субъективные жалобы	Нарушение сна, потливость, утомляемость	Сходные жалобы, доминирует головная боль, головокружение
Связь с перенесенными ОРВИ	отсутствует	отмечается
Эффект от антибиотиков	отсутствует	Отмечается на момент лечения
Температурная кривая	Монотонная, нормализация во время сна, колебания утренней и вечерней температуры невелики	Изменения менее характерны, вечернее повышение
Симптомы и признаки вегетососудистой дистонии	Имеют место	Чаще отсутствуют
Лабораторные данные	Без особенностей	Пограничные значения или не изменены

По современным данным причиной длительного субфебрилитета у детей от 6 месяцев до 18 лет являются латентно протекающие инфекции на фоне функциональных нарушений центральной нервной системы [16, 19, 27].

### СТРУКТУРА ДИАГНОСТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ДСФ У ДЕТЕЙ

Исходная концепция первичного разделения длительных субфебрилитетов на имеющие и не имеющие самостоятельное значение в сочетании с данными дифференциальной диагностики позволяет условно разделить ДСФ на инфекционные и неинфекционные, согласно последовательности диагностического поиска причины длительного субфебрилитета [4].

С целью создания диагностического алгоритма выявления причины ДСФ можно разделить факторы риска на 3 блока:

**I. АНАМНЕСТИЧЕСКИЙ БЛОК** — общие анамнестические факторы риска ДСФ.

**II. БЛОК ДИАГНОСТИКИ ИДСФ** (инфекционный ДСФ): данные лабораторных и инструментальных исследований в пользу ИДСФ.

**III. БЛОК ДИАГНОСТИКИ НИДСФ** (неинфекционный ДСФ): данные лабораторных и инструментальных исследований в пользу НИДСФ. В этом блоке представлены различные заболевания, при которых одним из симптомов является ДСФ.

#### *I. АНАМНЕСТИЧЕСКИЙ БЛОК*

**ОБЩИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ДСФ:**

- 1) наличие перинатальной энцефалопатии, родовой травмы, гипертензионно-гидроцефального синдрома;
- 2) наличие подтвержденной внутриутробной инфекции (цитомегаловирусной, герпетической (ВПГ I, 2, 4, 6 типа), микоплазменной, хламидийной и пр.);
- 3) вакцинальный анамнез, наличие поствакцинальных реакций, анализ динамики туберкулиновых проб;
- 4) отягощенный анамнез по аллергопатологии;
- 5) наличие очагов хронической инфекции, в частности ЛОР-органов (хронический аденоидит, хронический тонзиллит, в старшем возрасте — синусит); наличие инфекции мочевыводящих путей [7, 13, 16];
- 6) наблюдение специалистами: невропатологом, эндокринологом, аллергологом, кардиоревматологом, онкогематологом и пр. специалистами;
- 7) социально-экономический статус семьи;
- 8) регион проживания (с целью диагностики эндемичных заболеваний).

#### *II. Блок обследования в пользу ИДСФ:*

Лабораторные методы исследования:

- 1) клинический анализ крови (признаки бактериального воспаления или вирусной инфекции);
- 2) биохимический анализ крови (СРБ, сиаловые кислоты, повышение трансаминаз, диспротеинемия инфекционного генеза, электролиты);
- 3) серологические методы диагностики предполагаемых возбудителей (сальмонеллез, иерсиниоз, псевдотуберкулез) [14, 28];
- 4) экспресс-методы диагностики вирусных и бактериальных инфекций:
  - 4.1) диагностика герпетических вирусов. Герпесвирусы широко распространены, по данным различных авторов, ими инфицировано до 90% взрослого населения планеты. Вирус Эпштейна–Барра является самым распространенным, от 20–70% детей являются его носителями к 3 годам [16, 18]. По последним данным, при подозрении на персистирующую герпетическую инфекцию, рекомендуется проводить диагностику методом ПЦР на следующие герпесвирусы: ЦМВИ, ВПГ I типа (вирус простого герпеса), ВПГ II типа, ЭБВИ, ассоциацию ЦМВИ и ЭБВИ, ассоциацию ЦМВИ и ВПГ, ВПГ и ЭБВИ, ассоциацию ЦМВИ, ЭБВИ и ВПГ [26];
  - 4.2) серологическая или экспресс-диагностика микоплазменной, хламидийной инфекции или токсоплазмоза;
  - 4.3) экспресс-диагностика гемоконтактных гепатитов (В, С, D, G, ТТВ);
  - 4.4) диагностика ВИЧ-инфекции;
  - 4.5) диагностика сифилиса (РСК — реакция Вассермана, ПЦР и пр.);
- 5) посев крови на стерильность;
- 6) анализ толстой капли крови на малярию;
- 7) общий анализ мочи, функциональные почечные пробы по показаниям (выявление инфекции мочевыводящих путей);
- 8) посев мочи;
- 9) посев мочи на ВК методом флотации;
- 10) копрограмма, диагностика глистно-паразитарных инвазий;
- 11) мазок из зева (носа) на флору и чувствительность, в частности на БГСА ( $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А).

Дополнительный блок диагностики эндемичных заболеваний

1. Гистоплазмоз (болезнь Дарлинга) — это заболевание, вызываемое грибом *Histoplasma capsulatum*, эндемичен в ряде штатов США, особенно граничащих с долиной реки Огайо и ниже

реки Миссисипи. Гистоплазмоз также распространен в Южной и Восточной Африке. Чаще всего развивается первичный легочный гистоплазмоз при аэрогенном инфицировании. Диагноз подтверждается при обнаружении грибка в мокроте, крови или инфицированных органах, также выявляют его антиген в крови (моче) методами ИФА или ПЦР, или антитела в крови [7, 21].

2. Стронгилоидоз [strongyloidosis. синоним: анкилостомоз (от старого названия возбудителя *Angiostoma stercoralis*), «кохинхинская диарея» (от острого диарейного заболевания у солдат в 1876 г. в Индокитае при заражении стронгилоидозом)] — гельминтоз из группы нематодозов, характеризующийся хроническим течением с периодическими обострениями, сопровождающимися явлениями гастроуденита, обструктивного бронхита, высыпаниями на коже и эозинофилией. Стронгилоидоз распространен во влажных тропиках и субтропиках, в меньшей степени в зоне умеренного климата. Встречается в Грузии (преимущественно в Абхазии и Аджарии), в Азербайджане, на западе Украины, в Краснодарском, Ставропольском краях, Ростовской области, в Приамурье [17].

Диагноз подтверждает обнаружение рабдитовидных личинок гельминта в дуоденальном содержимом и фекалиях, которые исследуются непосредственно после дефекации методом Бермана.

3. Бруцеллез — инфекционное заболевание, вызываемое бруцеллами (чаще *Br. Melitensis*), которое является типичным зоонозом и проявляется длительной лихорадкой, интоксикацией, полиаденопатией, гепатоспленомегалией, поражением опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечно-сосудистой систем [14, 21].

Источником и резервуаром инфекции являются домашние животные (овцы, козы, коровы, свиньи, иногда собаки). В России встречается в Краснодарском, Ставропольском крае, на Южном Урале.

Типы температурных кривых при бруцеллезе могут быть у детей разнообразными. Наиболее часто встречается длительная субфебрильная температура, значительно реже наблюдается интермиттирующая, ремиттирующая, неправильно рецидивирующая лихорадка. В редких случаях бруцеллез может протекать афебрильно.

Лабораторная диагностика включает бактериологический, серологические методы (реакция агглютинации Хаддлсона) и аллергическую кожную пробу с бруцеллином. Диагностический титр специфических антител в конце 2 недели заболевания составляет 1: 200.

4. Малярия — является серьезной тропической болезнью, случаи в России носят «завозной» ха-

актер, малярией заражаются люди, побывавшие в странах Азии, Африки и Южной Америки.

Малярия — инфекционная болезнь, вызываемая малярийными плазмодиями, характеризуется периодическими приступами лихорадки, увеличением печени и селезенки, анемией, рецидивирующим течением.

Возбудители малярии — простейшие рода плазмодиев. Источником возбудителей является больной человек или паразитоноситель, в крови которого имеются гаметоциты. Переносчики возбудителя — самки комара рода *Anopheles*. Прямым доказательством является обнаружение плазмодиев в эритроцитах. Кровь для исследования следует брать сразу при подозрении на малярию независимо от приступа лихорадки. Готовят препарат «толстая капля» и мазки, окрашивают по Романовскому-Гимза. В препарате «толстая капля» более высока вероятность обнаружения паразита, а в мазке — его вида и уровень паразитемии [17, 21].

Дифференциально-диагностические исследования ИДСФ и НИДСФ

1. Дробная термометрия (измерение температуры тела каждые 3 часа в трех точках в течение 3 дней).

2. Для дифференциальной диагностики инфекционного и неинфекционного субфебрилитета И. П. Брызгунов и Л. А. Стерлигов предложили аспириновый тест [3]. В настоящее время, учитывая риск развития синдрома Рея, аспирин заменен на парацетамол [20]. Результат теста является положительным, если после приема парацетамола температура нормализуется, частота пульса в 1-й день выше возрастной нормы и соответствует повышенной температуре, то есть субфебрилитет носит инфекционный характер. Результат теста считается отрицательным в том случае, когда, несмотря на прием парацетамола в терапевтических дозах, субфебрилитет сохраняется, частота пульса в 1-й день измерения соответствует возрастным нормативам и не коррелирует с повышенной температурой.

### III. БЛОК ДИАГНОСТИКИ НИДСФ

Включает лабораторные и инструментальные исследования, которые проводятся параллельно и в зависимости от результатов предыдущих исследований.

Лабораторные исследования:

1) диагностика иммуновоспалительных и системных заболеваний соединительной ткани: бактериальные эндокардиты, острая ревматическая лихорадка, васкулиты, узелковый периартериит, системная красная волчанка, ювенильный ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная склеродермия [4, 19]. При диффузных заболеваниях

соединительной ткани характерен неправильный тип лихорадки, часто с ознобами, не поддающейся терапии антибиотиками и корректируемой кортикостероидами. При подозрении на системную красную волчанку в комплекс иммунологических исследований входят определение повышенного титра антител к ДНК и нативной ДНК, антител к Sm-антигену, а также антинуклеарных антител. Объем иммунологического исследования в зависимости от показаний: показатели иммунологического статуса, выявление специфических клеток и повышение титра определенных антител: иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы, комплемент и его фракции, показатели клеточного иммунитета, антинуклеарный фактор, LE-клетки, ревматоидный фактор, АСЛ-О, АСГ, антистрептокиназа, антиДНК-аза-В. Следует отметить, что при системной красной волчанке появление у больного антикардиолипидных аутоантител (фракция антифосфолипидных антител) может обусловить ложноположительную реакцию Вассермана;

- 2) диагностика аллергических заболеваний (малые формы респираторных аллергозов, бронхиальная астма, атопический дерматит, крапивница) — определение общего и специфических иммуноглобулинов Е, расширенное иммунологическое обследование для подтверждения бронхиальной астмы, кожные скарификационные пробы и пр.

Инструментальные методы исследования назначаются в зависимости от индивидуальных показаний, в большинстве случаев в первую очередь больным назначается УЗИ брюшной полости и рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции. Перечень инструментальных методов исследования:

- 1) УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства (почек, надпочечников) и малого таза по индивидуальным показаниям;
- 2) Эхо-кардиография, ЭКГ;
- 3) рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции (боковая проекция, МРТ органов грудной клетки по индивидуальным показаниям);
- 4) внутривенная урография по показаниям после результатов УЗИ;
- 5) КТ или МРТ брюшной полости, черепа по показаниям;
- 6) ЭЭГ, РЭГ;
- 7) биопсия (лимфоузла и пр.) проводится по показаниям;
- 8) при диагностике неспецифического язвенного колита и болезни Крона проводится

колоноскопия с забором биопсийного материала и морфоцитологическим подтверждением предполагаемого заболевания;

- 3) диагностика субфебрилитета как паранеопластической реакции выявляется по сочетанным данным жалоб и визуализирующих методов исследования (УЗИ, КТ, МРТ):

- 1) с целью выявления лимфогранулематоза и других лимфом (чаще при этом имеет место синдром лихорадки неясного генеза);
- 2) для диагностики злокачественных новообразований любой неустановленной локализации (почки, кишечник, гениталии и др.). Большинство заболеваний этой группы протекает с повышением температуры, которая за 3–6 месяцев предшествует клиническим и параклиническим признакам болезни. При обследовании таких больных необходимо помнить о пяти наиболее часто встречающихся их локализациях в детском возрасте: органы кроветворения, ЦНС, глаза, забрюшинное пространство (почки, надпочечники и т.д.), костная система. Характерной особенностью температурной кривой этой группы больных является ее повышение в утренние часы;

- 4) Диагностика эндокринной патологии: НИДСФ при сахарном диабете, гипокортицизме, тиреотоксикозе и феохромоцитоме;

- 5) Диагностика заболеваний пищеварительного тракта: воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), болезнь Уиппла, гранулематозный гепатит;

- 6) Диагностика саркоидоза и рецидивирующей эмболии легочной артерии. Саркоидоз, или болезнь Бенье–Бека–Шауманна, — системное заболевание неизвестной этиологии, поражающее лимфатические узлы, легкие, кости, кожу, печень, селезенку, околоушные железы и другие органы. Дети болеют в возрасте 9–12 лет. В большинстве случаев поражаются внутригрудные лимфатические узлы, бронхи и легкие. Очень часто саркоидоз случайно находят при рентгенологическом исследовании. При первой стадии болезни обнаруживают увеличение бронхиальных лимфатических узлов. В это время у ребенка может отмечаться слабость, недомогание, субфебрильная температура, иногда — боли в груди. Диагноз подтверждают с помощью медиастиноскопии и биопсии слизистой оболочки бронхов, а также внутрикожной пробы Квейма (специфический ответ на введение суспензии, приготовленной из ткани селезенки, пораженной саркоидозом).

При подозрении на саркоидоз прежде всего исключают туберкулезный бронхаденит и лимфо-

гранулематоз. Рецидивирующая эмболия легочной артерии характеризуется прежде всего синдромом острой дыхательной недостаточности («тихая инспираторная одышка»), влажным кашлем, загрудинными болями, умеренным обструктивным синдромом, а также симптомами острой сосудистой недостаточности и церебральными общезлобовыми симптомами за счет гипоксии.

### ДИАГНОСТИКА ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА КАК ПРИЧИНЫ ДСФ У ДЕТЕЙ

Гипоталамический синдром как первопричина ДСФ, имеющего самостоятельное значение, фактически является основным диагнозом, поэтому после консультации невропатолога и полного неврологического обследования (МРТ головы, ЭЭГ, РЭГ) основным диагнозом становится гипоталамический синдром с уточнением его формы [1, 19, 24].

В настоящее время выделяют следующие формы гипоталамического синдрома:

- нейроэндокринную;
- вегетативно-сосудистую;
- нейротрофическую;
- нарушения терморегуляции;
- нейромышечную;
- нарушения сна и бодрствования;
- астеническую.

Нейроэндокринная форма гипоталамического синдрома у детей является наиболее частой, характеризуется нарушениями жирового, водно-солевого, углеводного обмена, задержкой полового созревания. К нейроэндокринной форме относят гипоталамическое ожирение, синдром Иценко–Кушинга, адипозо-генитальную дистрофию Бабинского–Фрелиха, несхаранный диабет, церебральный низм. Основным симптомом нейроэндокринной формы является ожирение. Излишнее отложение жира при гипоталамическом (церебральном) ожи-

рении наблюдается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек.

Вероятность развития длительного субфебрилитета определенного генеза коррелирует с особенностями развития детского организма на различных этапах онтогенеза. В таблице 3 представлена наиболее частая патология на различных этапах детского возраста и соответственно этиологический тип ДСФ.

Анализ представленной таблицы с учетом наиболее частой патологии в зависимости от возраста позволяет установить, что наиболее часто субфебрилитеты инфекционного генеза и как самостоятельное заболевание развиваются у детей первого года жизни в силу формирующегося иммунитета, незрелости барьерных функций лимфатической системы и пищеварительного тракта в условиях интенсивного роста и дифференцировки органов и тканей. Значение органических или функциональных изменений со стороны гипоталамических центров терморегуляции в основном имеет значение в грудном и раннем возрасте.

Нестабильность терморегуляции у детей раннего возраста требует полного исключения всех факторов, вызывающих физиологическое повышение температуры (физическая нагрузка, стресс, прием пищи, определенных лекарств и пр.) [2, 26].

В раннем возрасте ДСФ в основном обусловлены высокой частотой инфекционных заболеваний, аллергопатологией и проявлениями детских диатезов.

В дошкольном возрасте возможна манифестация иммуновоспалительных заболеваний (диффузные болезни соединительной ткани, ревматизм), причина субфебрилитета может заключаться в глистно-паразитарной инвазии или аллергопатологии [23].

В младшем школьном возрасте часто имеют место длительные субфебрилитеты на фоне хронических очагов инфекции [15, 16, 29].

Таблица 3

Характерная патология в различные периоды детства и риск развития длительных субфебрилитетов

Период нов-ти	Грудной возраст	Ранний возраст	Дошкольный возраст	Младший школьный возраст	Старший школьный возраст
СДР, родовая травма, ВУИ	рахит, анемия, дистрофии, гипервитаминоз Д, эксикоз, проявления детских диатезов, высокая чувствительность к ОРВИ. Высокая частота желудочно-кишечных дисфункций	Высокая частота детских инфекций, проявления лимфатического и экссудативно-катарального диатезов. Дебют основной аллергопатологии	Высокая частота аллергических, иммунокомплексных, аутоиммунных и паразитарных заболеваний	Высокая частота хронических очагов инфекции, инфекционной заболеваемости и аллергопатологии (бронхиальная астма)	Вегето-сосудистая дистония пубертатного периода, диффузный токсический зоб, аутоиммунные заболевания, лимфопролиферативные процессы
Отсроченный риск НИДСФ на фоне гипоталамического синдрома	Высокий риск ИДСФ и НИДСФ на фоне поражения центров терморегуляции	Высокий риск НИДСФ (аллергопатология, детские диатезы)	Высокий риск НИДСФ (аллергопатология, паразитарные заболевания, системные и иммуновоспалительные)	Высокий риск развития НИДСФ (очаги хронической инфекции, а также ИДСФ (аллергопатология)	Высокий риск НИДСФ (злокачественные новообразования, эндокринная патология, иммунокомплексные болезни)

В старшем школьном возрасте резко возрастает риск иммунокомплексных заболеваний, эндокринной патологии и злокачественных новообразований.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей грудного и раннего возраста лабильность терморегуляции в сочетании с функциональными (органическими) нарушениями со стороны гипоталамуса являются в большинстве случаев причиной НИДСФ как самостоятельного заболевания. Также значение имеют проявления детских диатезов и наличие аллергических заболеваний.

После 3 лет все большее значение при диагностике причин субфебрилитета приобретают иммуновоспалительные заболевания, глистные и паразитарные инвазии и в меньшей степени аллергические заболевания.

Длительный субфебрилитет неясного генеза является предварительным рабочим диагнозом на начальном этапе обследования больного, причем подобная трактовка в большинстве случаев обусловлена стертой клинической картиной заболевания с основным симптомом повышения температуры от 37 до 38 °С.

Этиопатогенетическая классификация ДСФ у детей и последовательный алгоритм обследования по блокам сформированы с целью наиболее достоверного установления причинно-значимого фактора субфебрилитета. Обоснованным представляется выделение отдельного блока с целью диагностики эндемичных заболеваний, так как в России за последние годы участились случаи малярии, стронгилоидоза и бруцеллеза. Методология постановки окончательного диагноза особенно важна, так как в международной классификации болезней X пересмотра нет подобного диагноза, и основным диагнозом должна быть нозологическая форма болезни, маркером которой в каждом конкретном клиническом случае является ДСФ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Брызгунов И.П. Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, патогенез, лечение). – 2-е изд. – М., ООО «МИА», 2008. – 240 с.
2. Брызгунов И.П. Теплообмен и терморегуляция в практике педиатра. – М.: ИД Мед-Практика. – М., 2005. – 128 с.
3. Брызгунов И.П., Стерлигов Л.А. Лихорадка неясного происхождения у детей раннего и старшего возраста. // Педиатрия. – 1981, № 8. – С. 534.
4. Безкаравайний Б.О. Алгоритм діагностики при субфебрилітеті в дітей. / Б.О. Безкаравайний, О.М. Волошин // Здоровье ребенка. – 2007. – Т. 7. – С. 100–105.
5. Боковой А.Г. Герпес-вирусные инфекции у детей. – М., 2008.
6. Гаранжа Т.А., Филатов Ф.П. Диагностика инфекций, вызванных вирусом Эпштейна–Барра и цитомегаловирусом в гематологическом стационаре. Сб. Актуальные проблемы герпес-вирусных инфекций. – М., 2004.
7. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. – 2-е изд. – М.: Геотар-Медиа, 2007. – 816 с. – С. 458–486, с. 781–784.
8. Инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна–Барра, включая инфекционный мононуклеоз. // Внутренние болезни. Книга 4. под ред. Е. Браунвальда. – М.: Медицина, 1994. – С. 101–109.
9. Иванова В.В., Родионова О.В., Малиновская В.В. Эффективность виферона в комплексном лечении инфекционных болезней у детей. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2000, Т. 2(49). – С. 53.
10. Крамарев С.А. Герпесвирусные инфекции у детей. / С.А. Крамарев С.А. // Medicus Amicus. – 2003, № 4. – С. 8–9.
11. Лукьянов А.В. Этиологическая структура инфекций мочевой системы у детей. // Детские инфекции. – 2005, № 3. – С. 19–23.
12. Осокина Г.Г., Токарева Н.В., Белоконов И.А. и др. Психовегетативный синдром при инфекционном субфебрилитете у детей. // Педиатрия. – 1989, № 9. – С. 54–59.
13. Попов П.Н., Павлова О.М. Тезисы докладов Научной конф. «Узловые вопросы борьбы с инфекцией». – СПб., 2004. – С. 158–159.
14. Попов П.Н., Павлова О.М. Тезисы докладов Научной конф. «Инфекционные болезни». – СПб., 2006. – С. 254–255.
15. Самсыгина Г.А. с соавт. Новые подходы к лечению острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. // Педиатрия. – 2006, № 1. – С. 24–27.
16. Семенова Л.Ю., Колесникова М.Б., Дробинина Е.Ю. с соавт. Характеристика детей, страдающих длительными субфебрилитетами. Развитие информационных технологий и проблемы управления здоровьем и здравоохранением: Научные труды. – Ижевск, 2006. – 404 с.
17. Симованян Э.Н. Инфекционные болезни у детей. – Ростов-на-Дону, 2007. – С. 167–183.
18. Симованьян Э.Н. Хроническая Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей. /Э.Н. Симованьян, Л.П. Сизякина, А.М. Сарычев // Доктор. ру. – 2006, № 2. – С. 34–42.
19. Семененя И.Н., Гурин В.Н. Теоретические и клинические аспекты проблемы субфебрилитета. // Физиология человека. – Т. 21, № 6. – 1995. – С. 127–136.
20. Таточенко В.К. Стратегия применения жаропонижающих препаратов у детей. // Medical Market. – 1998. – № 2(29). – С. 10–12.

21. *Тимченко В.Н.* Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. / под ред. Проф. В.Н. Тимченко. – 3-е изд., испр. и доп. – СПб.: Спецлит, 2008. – 607 с. – С. 518–527.
22. *Цыбулькин Э.Б.* Лихорадка. Угрожающие состояния у детей. – СПб.: Специальная литература, 1994. – С. 153–157.
23. *Чебуркин А.В.* Клиническое значение температурной реакции у детей. – М., 1992. – 28 с.
24. *Шабалов Н.П.* Детские болезни. – СПб.: Питер, 2001. – С. 191–197.
25. *Шахгильдян В.И., Шипулина О.Ю.* Значение обнаружения ДНК ЦМВ методом ПЦР в биологических жидкостях и тканях для подтверждения цитомегаловирусного заболевания у ВИЧ-инфицированных больных. Сб. Актуальные проблемы герпес-вирусных инфекций. – М., 2004. – С. 79–87.
26. *Юлиш Е.И., О.Е. Чернышева, Сорока Ю.А.* Длительный субфебрилитет у детей. Возможные причины и подходы к терапии // Современная педиатрия. – 2011, № 1(35). – С. 67–70.
27. *Atkins E.* Pathogenesis of fever. // *Physiol. Rev.* – 1960. – Vol. 40. – P. 520–646.
28. *Darling S.T.* A protozoan general infection producing pseudotubercles in the lungs and focal necrosis in the liver, spleen and lymphnodes. // *J. Am. Med. Assoc.* – 1906. – Vol. 46: 1283.– P. 57.
29. *Grabe M. (chairman), Bjerklund-Johansen T.E., Botto H.* et al. Guidelines on urological infections. In: EAU // Guidelines edition. – 1906–2011. – P.41–46.
30. *Lindsay E.* Asymptomatic bacteriuria – important or not? // *The New England Journal of Medicine.* – 2000, N 343(14). – P. 1037.
31. *Oppenheim J., Stadler B., Sitaganian P.* et al. Properties of interleukin-1. // *Fed. Proc.* – 1982. – N 2. – P. 257–262.
32. *Ralph D. Feigin, James D. Cherry* Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4-ed. vol. 1. W.B. Saunders Company. // A Division of harcourt Brace & Company. – 1998. – P. 1732.
33. *Rickenson A.B., Kieff E.* Fields virology; Fields B.N. (et al.). – New York: Lippincott –Raven. – 1996. – P. 2397–2446.
34. *Saper C.B., Breder C.D.* Endogenous pyrogens in the CNS: role in the febrile respons // *Prog. Brain Res.* – 1992. – 93. – P. 419–428.

#### PROLONGED LOW-GRADE FEVER IN CHILDREN: MODERN ASPECTS OF DIAGNOSTIC SEARCH

*Khrantzova Ye.G., Muraveva N.N., Klierina T.A., Akimov A.A.*

◆ **Resume.** The lecture presents modern representations about etiopathogenesis and classification of the protracted subfebrile fever in children, the main features of the methodology of children examination are taken up. There are described the mechanisms of thermoregulation in early childhood. The consecutive algorithm of diagnostic search is presented in order to determine the reasons of the protracted subfebrile fever. These reasons correlates with background microsemiology and age of the child. In the separate block there are presented the short description and methods of diagnostics of the endemic diseases. The separate block of the general anamnestic risk factors of the protracted subfebrile fever in childhood is allocated. In the separate block there are presented the short description and methods of diagnostics of the endemic diseases. Diagnostic search of the reasons of the protracted subfebrile fever in children surely should come to an end with the diagnosis, which is present in the international classification of diseases of the X revision.

◆ **Key words:** protracted subfebrile fever; (non) infectious; children; classification; diagnostic criteria; algorithm of diagnostic search.

#### ◆ Информация об авторах

*Храмцова Елена Георгиевна* – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии. ГБОУ ВПО СЗ ГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: eugenmed@mail.ru.

*Муравьева Наталия Николаевна* – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии. ГБОУ ВПО СЗ ГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: muraveva.Nat@yahoo.com.

*Клиорина Татьяна Александровна* – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии. ГБОУ ВПО СЗ ГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: eugenmed@mail.ru.

*Акимов Александр Анатольевич* – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: akialean@mail.ru.

*Khrantzova Elena Georgievna* – MD, PhD, Associate Professor, Department of pediatrics and pediatric cardiology. North-West State medical I.I. Mechnikov university. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation. E-mail: eugenmed@mail.ru.

*Muraveva Nataliya Nikolaevna* – MD, PhD, Associate Professor, Department of pediatrics and neonatology. North-West State medical I.I. Mechnikov university. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation. E-mail: muraveva.Nat@yahoo.com.

*Klierina Tatyana Alexandrovna* – MD, PhD, Associate Professor, Department of pediatrics and pediatric cardiology. North-West State medical I.I. Mechnikov university. 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russian Federation. E-mail: eugenmed@mail.ru.

*Akimov Alexandr Anatolievich* – MD, PhD, assistant Professor, Department of clinical pharmacology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: akialean@mail.ru.



© Е. В. Сулика, И. И. Акиншин,  
Т. О. Горбунова,  
Е. В. Синельникова, В. Г. Часнык

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский  
государственный педиатрический  
медицинский университет»  
Минздрава России

**Резюме.** В статье представлены сведения о результатах ультразвукового исследования 557 суставов у детей с ювенильным ревматоидным артритом. Выявлены преимущества метода ультразвуковой диагностики для раннего выявления специфических маркеров воспалительного процесса при ювенильном ревматоидном артрите у детей, основные сонографические признаки поражения суставов в зависимости от длительности течения заболевания.

**Ключевые слова:** дети;  
ювенильный ревматоидный артрит;  
ультразвуковая диагностика.

## НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ СУСТАВОВ ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ЮВЕНИЛЬНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что ультразвуковое исследование в последние два десятилетия во всем мире является незаменимым методом в диагностике патологии опорно-двигательного аппарата, только в ближайшие годы отмечается возрастание актуальности изучения возможностей метода сонографии в детской ревматологии. Наиболее актуальными вопросами лучевой диагностики ювенильного ревматоидного артрита на сегодняшний день остаются: 1) поиск критериев раннего выявления поражения суставов, 2) поиск дифференциально-диагностических признаков поражения суставов при ювенильном ревматоидном артрите.

Как известно, лучевая диагностика суставов входит в диагностические критерии для постановки диагноза ревматоидного артрита в качестве обязательного метода исследования [2]. Рентгенография в большинстве случаев позволяет определить поражение суставов при вовлечении в патологический процесс только костных элементов, когда зачастую эти изменения уже необратимы и трудны для лечения. Обладая рядом несомненных достоинств, традиционная рентгенография уже не может полностью удовлетворить потребности современной медицины в ранней диагностике заболеваний суставов, в первую очередь, в оценке изменений синовиальной, хрящевой тканей, сухожильно-связочного аппарата, периартикулярных тканей.

Без всякого сомнения, магнитно-резонансная томография является одним из самых эффективных методов исследования мягких тканей, костей и суставов, особенно их внутренних структур. Но высокая стоимость магнитно-резонансной томографии, трудность ее проведения у детей младшего возраста (в большинстве случаев детям до 3 лет магнитно-резонансные исследования проводятся под наркозом) и относительно малое число магнитно-резонансных томографов не позволяют считать это обследование методом выбора при диагностике ревматоидного артрита на сегодняшний день.

Как известно, рентгенологически выделяют 4 стадии ревматоидного артрита [7]. Первая или начальная стадия характеризуется периартикулярным утолщением и уплотнением мягких тканей, околосуставным остеопорозом — признаками, не являющимися специфическими для ревматоидного артрита. Одним из наиболее важных прогностических признаков является обнаружение эрозий, выявляемых рентгенологически только на третьей стадии, являющихся интегральным маркером как формы артрита, так и активности процесса, как такового [3]. В отличие от взрослых форм ревматоидного артрита, эрозии у детей визуализируются позже, и появляются через 2 года после начала заболевания, поскольку растущий хрящ меньше кальцифицирован [4]. Ультразвуковое сканирование в диагностике поражения суставов при ревматоидном артрите является рекомендуемым методом исследования, но не входит в декретируемые программы диагностики.

Вместе с тем, ультразвуковое исследование имеет существенные преимущества перед прочими методами визуализации: возможность

УДК: 616.72-002-053.2

проведения исследования в реальном времени, отсутствие ионизирующей радиации, возможность изучения интенсивности кровоснабжения периакулярных тканей, возможность использования функциональных двигательных проб в ходе исследования, динамическое наблюдение без ограничения количества обследований, немаловажным фактором является также доступность метода и низкая стоимость исследования. В связи с чем большинство специалистов в последние годы склоняются к признанию целесообразности использования ультразвукового сканирования для диагностики поражения суставов при ювенильном ревматоидном артрите [5].

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является наиболее распространенным хроническим воспалительным заболеванием суставов у детей, которое по статистике встречается примерно 6–19 случая на 106 детей в год [1].

Это гетерогенная группа заболеваний, которая характеризуется воспалительными изменениями одного или нескольких суставов, сохраняющимися в течение как минимум 6 недель у детей в возрасте от 2 до 18 лет.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 36 детей (19 девочек и 17 мальчиков) в возрасте от 2,6 до 16,5 лет (1 группа) с диагнозом ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), находившихся на обследовании и лечении в педиатрическом отделении № 3 клиники ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. Средняя продолжительность заболевания составила 3,6 лет. Всем больным выполнялось комплексное лабораторное и клинко-инструментальное обследование. В контрольную группу вошли 20 девочек и 21 мальчик в возрасте от 2,8 до 15,9 лет (2 группа), у которых в анамнезе не было клинко-лабораторных признаков воспалительных изменений в суставах.

Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом сканере Logic 7 фирмы General Electric с использованием мультисекторного линейного датчика с длиной волны от 7 до 12 МГц, сканирование проводилось в В, CFM, PD режимах.

Исследование суставов проводилось в соответствии со стандартами, рекомендуемыми международной организацией ревматологов European League Against Rheumatism (EULAR) [8].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было выполнено ультразвуковое исследование 557 суставов в первой группе детей, 736 суставов — во второй группе. Патологические изменения были выявлены в 109 (19,5%) из 557 суставов у детей с ЮРА, в том числе у 55% с жалобами на отек в области сустава,

у 44% с жалобами на боли при движении, у 25% детей с ограничением при движении в исследованных суставах. Из 109 патологически измененных суставов в 44% была выявлена гипертрофия синовиальной оболочки, в 31,2% визуализировалась избыточная жидкость в полости суставов, суставных сумках, в 74,3% были обнаружены эхоструктурные изменения гиалинового хряща, у 54% отмечались изменения в субхондральном слое, у 77% — изменения в периакулярных тканях (отек, лимфаденопатия, кисты Бейкера). В контрольной группе патологические изменения не были выявлены во всех исследованных суставах.

Гистологическая картина начальной стадии воспалительного синовита имеет сходство при большинстве заболеваний, например, анкилозирующий спондиллит не отличим от ревматоидного артрита при биопсии синовиальных оболочек. Для ревматоидного артрита же характерен эрозивный синовит, разъедающий и хрящ и кость. При ревматоидном артрите поражение хряща, как правило, вторично и связано с воспалительным процессом, при этом в первую очередь изменяется обмен в синовиальной ткани, что и оказывает решающее действие на метаболизм суставного хряща.

Все случаи выявленной гипертрофии синовиальной оболочки были подтверждены результатами магнитно-резонансного обследования. Следует отметить, что наличие избыточной жидкости в полости сустава не всегда позволяет улучшить визуализацию синовиальной оболочки, так как при воспалительной гиперплазии снижается ее эхогенность. Использование метода цветового и энергетического доплеровского картирования способствует повышению чувствительности и специфичности ультразвукового метода исследования, так как позволяет выявить границы синовиальной оболочки при снижении ее эхогенности, определить активность паннуса по интенсивности васкуляризации (рис. 1).



Рис. 1. Неравномерное утолщение синовиальной оболочки в расширенном верхнем завороте правого коленного сустава



**Рис. 2.** Ультразвуковое изображение медиальной поверхности мыщелка бедренной кости: А – неизменная поверхность; В – стрелками указаны участки нарушения целостности субхондрального слоя в местах дальнейшего формирования эрозий костной ткани

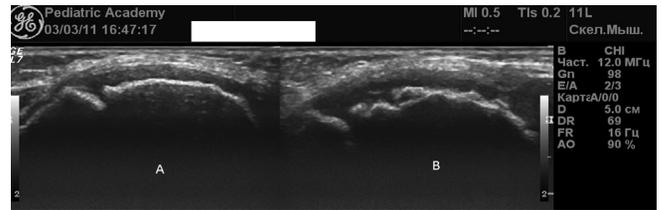
При проведении клинического исследования наличие экссудативных изменений и гипертрофию синовиальной оболочки удалось выявить только в 79 суставах (72%) из 109 подтвержденных при лучевых методах исследования, сложности в диагностике преимущественно отмечались при пальпации мелких межфаланговых суставов верхних и нижних конечностей.

Рентгенологические патологические изменения были выявлены только в 56 суставах (10%) в виде деформации или уплощения суставных поверхностей, остеопороза, узурации гиалинового хряща, сужения рентгенологической суставной щели, что не является специфическими рентгенологическими признаками ювенильного ревматоидного артрита, в 8 (1,4%) суставах были выявлены эрозии. При длительности заболевания до 1 года (12 детей) у 9 детей не было выявлено патологических изменений в исследуемых суставах, у 3 детей был описан остеопороз.

В ходе ультразвукового метода исследования изменения в субхондральном слое, описываемые в виде нарушения целостности, эрозий суставной поверхности были выявлены в 17 суставах (15,6%), что было подтверждено результатами магнитно-резонансной томографии в 14 суставах (12,85%). На рисунке 2 (В) представлено изображение формирующихся эрозий в кортикальном слое суставной поверхности, не определяющихся при рентгенологического исследования на начальной стадии их образования. В режиме энергетического доплеровского картирования в зонах воспаления и нарушения целостности кортикального слоя визуализируется усиление васкуляризации.

Развитие эрозий в начале течения заболевания рядом авторов связывается с более высоким риском прогрессирования заболевания и включено в число неблагоприятных прогностических показателей долгосрочных результатов [6].

Более частое выявление эрозирования суставной поверхности при ультразвуковом методе исследования может быть связано с особенностями ультразвукового изображения субхондрального слоя у детей раннего возраста, который в силу физиологических особенностей имеет большую толщину, неравно-

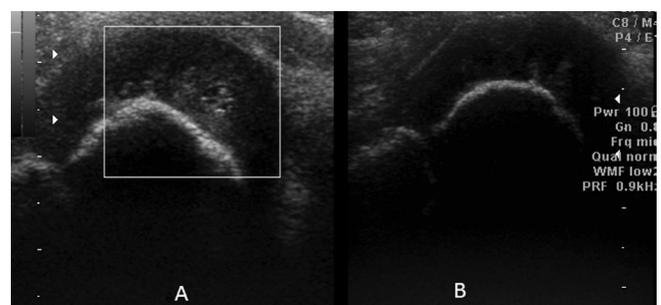


**Рис. 3.** А – неизменная суставная поверхность медиального мыщелка правой бедренной кости; В – утолщение, неровность контуров суставной поверхности медиального мыщелка левой бедренной кости при ювенильном ревматоидном артрите у ребенка 8 лет

мерность контура, высокую степень вариабельности сонографического изображения, что затрудняет верификацию визуализируемых изменений и может служить причиной гипердиагностики (рис. 3).

Патологические изменения гиалинового хряща, выявленные при ультразвуковом исследовании в 81 суставе (74,3%), имели прямую корреляцию с длительностью заболевания и активностью воспалительного процесса, подтвержденную клинико-лабораторными методами исследования. Так, при длительности заболевания до 1 года (у 12 детей) эхоструктурные изменения гиалинового хряща проявлялись в виде умеренного количества гиперэхогенных включений в толще, неровности контура на границе с субхондральной пластиной. У детей с длительностью заболевания более 1 года (17 детей) отмечались более выраженные эхоструктурные изменения в виде повышения эхогенности гиалинового хряща, большего количества гиперэхогенных включений, более выраженной гетерогенности структуры ткани (рис. 4).

Из 7 детей с продолжительностью заболевания более 3 лет у 5 детей были выявлены ультразвуковые признаки сужения толщины гиалинового хряща, равномерно или неравномерно выраженные во всех



**Рис. 4.** А – повышение эхогенности, выраженная гетерогенность, включения в гиалиновом хряще, утолщение субхондрального слоя суставной поверхности медиального мыщелка правой бедренной кости при ювенильном ревматоидном артрите; В – неизменная структура растущего гиалинового хряща и субхондрального слоя суставной поверхности медиального мыщелка левой бедренной кости

вовлеченных в патологический процесс суставах, что было подтверждено результатами рентгенологического исследования.

## ВЫВОД

Опыт ультразвукового наблюдения в течение 5 лет за особенностями изменения суставов при ювенильном хроническом артрите у детей позволяет уверенно высказать, что не менее чем у 25% детей в дебюте ювенильного ревматоидного артрита не выявляются рентгенологические признаки поражения коленных суставов. Однако эхографическая картина тех же суставов показывает начальные изменения в виде незначительного избыточного количества жидкости в области сустава и суставных сумок, разрастания и усиления васкуляризации синовиальной оболочки, умеренного неравномерного утолщения, изменения структуры гиалинового хряща, утолщения, появления неровных и размытых контуров, васкуляризованных участков субхондрального слоя, что позволяет сделать предположение о начальных проявлениях артрита, подтверждаемых лабораторными данными.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Abrahamsen T.G., Cvancarova M., Handeland K.S. et al.* Incidence and characteristics of arthritis in Norwegian children: a population-based study. // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 121, N 2. – P. 299–306.
2. *Arnett F.C., Bloch D.A., Cooper N.S. et al.* The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. // *Arthritis and Rheumatism*. – 1988. – Vol. 31(3). – P. 315–324.
3. *Barton A., Bukhari M., Bunn D. et al.* The performance of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in predicting the severity of radiologic damage in inflammatory polyarthritis. // *Arthritis and Rheumatism*. – 2007. – Vol. 15. – P. 2929–2935.
4. *Carotti M., Ciapetti A., Filippucci E. et al.* Inter-observer agreement of standard joint counts in early rheumatoid arthritis: a comparison with grey scale ultrasonography – a preliminary study. // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – Vol. 47(1). – P. 54–58.
5. *Fields T.R.* Crystal Arthritis: Gout Update – Board Review. – 2004. – URL: [www.hss.edu/professional-conditions\\_crystal-arthritis-gout-update.asp](http://www.hss.edu/professional-conditions_crystal-arthritis-gout-update.asp) (дата обращения 25.06.2013).
6. *Potter H.G., Fields T.R.* Ultrasound and MRI in the Early Diagnosis of Joint Damage in RA. – 2004. – URL: [http://www.hss.edu/professional-conditions\\_ultrasound-and-mri-early-diagnosis-joint-damage-ra.asp](http://www.hss.edu/professional-conditions_ultrasound-and-mri-early-diagnosis-joint-damage-ra.asp) (дата обращения 25.06.2013).
7. *Stainbrocker O. et al.* Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. // *The journal of the American Medical Association*. – 1949. – Vol. 140(8). – P. 659–662.
8. <http://www.eular.org/>.

## SOME PROBLEMS OF ULTRASONOGRAPHY IN THE EARLY DIAGNOSIS OF THE JOINTS INVOLVEMENT IN JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

*Sulika Ye.V., Akinshin I.I., Gorbunova T.O., Sinelnikova Ye.V., Chasnyk V.G.*

◆ **Resume.** The results of ultrasonography 557 joints of children with juvenile rheumatoid arthritis. This research showed that advantage of ultrasound is early detection of specific inflammatory markers of children with juvenile rheumatoid arthritis. The major ultrasound signs of joints damage are identified, depending on the duration of the disease.

◆ **Key words:** children; juvenile rheumatoid arthritis; ultrasonography.

### ◆ Информация об авторах

*Сулика Елена Викторовна* – аспирант, кафедра госпитальной педиатрии. СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elena.sulika@gmail.com.

*Акиншин Иван Иванович* – аспирант, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kin.iv.shin@gmail.com.

*Горбунова Татьяна Олеговна* – аспирант, кафедра лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: tatiankaia@yandex.ru.

*Синельникова Елена Владимировна* – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

*Часнык Вячеслав Григорьевич* – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии. СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: chasnyk@gmail.com.

*Sulika Yelena Viktorovna* – Postgraduate Student, Hospital Pediatrics Department. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elena.sulika@gmail.com.

*Akinshin Ivan Ivanovich* – Postgraduate Student, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kin.iv.shin@gmail.com.

*Gorbunova Tatyana Olegovna* – Postgraduate Student, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: tatiankaia@yandex.ru.

*Sinelnikova Yelena Vladimirovna* – MD, Professor, Head, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

*Chasnyk Vyacheslav Grigoryevich* – MD, Professor, Head, Department of Hospital Pediatrics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: chasnyk@gmail.com..



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора  
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

### НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРом

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакцию для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возмож-

ность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

**Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.**

### ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении или передана в редакцию лично. Рукопись представляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами). Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант на CD, DVD или другом электронном носителе. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайтах: <http://nauka.gpma.ru> и <http://pediatr.gpma.ru>.

### СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес [nl@n-l.ru](mailto:nl@n-l.ru)).

Экспертное заключение должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
- 3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
- 4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;

- 6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

## АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/ авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

3) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

4) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

5) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

6) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

7) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

8) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

## ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

## ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Текст статьи готовится на любом IBM-совместимом компьютере в программе MS Word, записывается на CD, DVD, дискету или другой электронный носитель, распечатывается в двух экземплярах и предоставляется в редакцию. Текст должен быть напечатан 14 кеглем через полтора интервала, без переносов, поля не менее 25 мм, содержать ссылки на все приложенные рисунки и таблицы. Рекомендуемые разделы: введение, изложение основного материала (методика, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение (выводы), литература, ключевые слова (рус.), title, name, summary и key words (англ.). В конце статьи необходимо указать полные сведения об авторах на русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, степень, должность, место работы, почтовый адрес места работы и e-mail каждого автора).

Таблицы должны быть напечатаны на отдельной странице каждая, иметь номер и название. Все графы должны иметь заголовки и быть заполнены. Сокращения слов в таблицах допускаются только в соответствии с ГОСТ-1-5-68. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в электронных точечных форматах tif (300–600 dpi, не менее 9 см шириной), bmp или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr), Adobe Acrobat (pdf). Если Вы вставили рисунок в MS Word, не забудьте приложить исходный файл.

**Суммарный объем.** Оригинальная статья — до 15 страниц (требования к тексту: см. текст статьи), обзор — до 25 страниц, краткое сообщение — до 5 страниц.

Статья должна иметь (на русском и английском языках):

1. **Заглавие**, точно отражающее содержание статьи.
2. **Фамилии, имена и отчества авторов.**
3. **Должность, звание, ученая степень каждого автора.**
4. **Полное название учреждений с почтовыми адресами и e-mail всех авторов.**

5. **Резюме** (половина стандартной страницы, **на русском и английском языках**). Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем. Статьям в разделе «Случай из практики» не требуется резюме, просьба указывать ключевые слова.

6. **Ключевые слова (на русском и английском языках):** от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся).

**Список литературы** составляется только по работам, цитированным в тексте. Все работы, упомянутые в тексте, должны быть включены в список.

Список должен быть выстроен в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

Номера цитат и ссылок в тексте статьи должны быть указаны в квадратных скобках. Они должны соответствовать номерам в пристатейном списке литературы.

Сокращения названий иностранных журналов должны соответствовать сокращениям, принятым в Index Medicus. Если у статьи до 4 авторов, то они указываются все. Если авторов более четырех, то указывают первых трех, а далее следует «и др.». При указании нескольких статей одного автора их необходимо выстраивать в алфавитном порядке соавторов или названий.

Ссылки на патенты, полезные модели и тому подобное в список литературы не включаются, их оформляют в виде сносок в конце страницы текста.

Сокращения: для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Ответственность за точность сведений в списке литературы несет автор.

Примеры библиографических описаний:

а) книга: *Федоров С. Н.* Имплантация искусственного хрусталика. — М.: Медицина, 1997. — 207 с.

б) автореферат диссертации: *Курьшева Н. И.* Особенности развития катаракты у больных первичной открыто-

угольной глаукомой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1996. — 20 с.

в) методические рекомендации: *Абдулкадырова М. Ж., Ефимова М. Н., Якубова Л. В.* Глаукома с низким давлением: диагностика, клиника, лечение: Метод. рекомендации // МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 1996. — 14 с.

г) статья из сборника: *Каланходжаев Б. А.* Малые тоннельные разрезы в хирургии катаракты // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 2-я: Материалы. — Екатеринбург, 2001. — С. 25–26.

д) статья из журнала: *Большунов А. В., Ильина Т. С., Ермаков Н. В.* и др. Лазертерапия хронической буллезной кератопатии // Вестн. офтальмологии. — 1987. — № 6. — С. 38–40.

е) статья из иностранного журнала: *Epstein R. J., Fernandes A., Gammon J. A.* The correction of aphakia in infants with hydrogel extendedwear contact lenses // Ophthalmology. — 1988. — Vol. 95, N 8. — P. 1102–1106.

ж) тезисы в зарубежных сборниках: *Egorova E. V.* Surgical technology for prevention of posterior capsule opacification // Condress of the ESCRS, 19-th: Abstracts. — Amsterdam, 2001. — P. 226.

з) интернет-документы: *Медведев Б. Н., Прокунец А. Т.* Применение этилендиаминтетрауксусной кислоты в лечении лентовидной кератопатии. — 2008. — URL: [http://www.ofthalmika.com/stat\\_lentovid.html](http://www.ofthalmika.com/stat_lentovid.html) (дата обращения: 17.09.08).

## РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в Редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

## АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

Автовская ул., 17, офис 5А, Санкт-Петербург, 198152.  
Тел.: (812) 784-97-51(50), факс: (812) 784-97-51(50);  
e-mail: [nl@n-l.ru](mailto:nl@n-l.ru).