№ 3 (10) 2015

Вестник молодого учёного

Journal of Young Scientist

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2012 года, ежеквартально.

Учредитель:
Ставропольский государственный медицинский университет

Территория распространения:
Российская Федерация

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-49267
от 4 апреля 2012 года.

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ РАН и зарегистрирован в НЭБ (Научной электронной библиотеке) в базе данных РИНЦ (Российского индекса научного цитирования) на основании сублицензионного договора № 596-12/2012 от 21 декабря 2012 г.

E-mail:
vestnikm@stgma.ru

Ответственный редактор
Иваненко А. С.

Перевод:
Петросян В. С.
Джирова К. П.

Технический редактор
Рубцова Л. А.

Тираж: 650 экз.

Адрес редакции:
355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

Телефоны:
(8652) 35-25-24; 35-32-29

Факс: (8652) 35-25-24

Главный редактор КОРОЙ П. В.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

АВАНЕСЯН ИННА БОРИСОВНА
кафедра русского языка

АСХАКОВ МАРАТ СОЛТАНОВИЧ
кафедра дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО

АТАНЕСЯН РОЗА АРТУРОВНА
кафедра факультетской педиатрии

ГОРОБЕЦ ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА
кафедра русского языка

ГРИШИЛОВА ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА
кафедра пропедевтики стоматологических заболеваний

ДЖИРОВА КРИСТИНА ПЛАТОНОВНА
кафедра иностранных языков

ДОЛГАЛЕВ АЛЕКСАНДР АНАТОЛЬЕВИЧ
кафедра ортопедической стоматологии

КОШЕЛЬ ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА
кафедра акушерства и гинекологии

КУРЬЯНИНОВА ВИКТОРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА
кафедра пропедевтики детских болезней

МИНАЕВ СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ
кафедра детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии

МУРАВЬЕВА АЛЛА АНАТОЛЬЕВНА
кафедра детской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии

ОДИНЕЦ АЛЕКСЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
кафедра дерматовенерологии и косметологии

ПЕТРОСЯН ВИКТОРИЯ СУРЕНОВНА
кафедра иностранных языков

САНЕЕВА ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА
кафедра эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии

ТИТОРЕНКО МАРИНА ВЛАДИМИРОВНА
кафедра инфекционных болезней с курсом фтизиатрии

ХРИПУНОВА АЛЕСЯ АЛЕКСАНДРОВНА
кафедра общественного здоровья, организации здавоохранения и медицинской информации

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / *INTERNAL DISEASES*

С. А. СЛЯДНЕВ
МЕДИАТОРЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ 3

S. A. SLYADNEV
MEDIATORS OF INTERCELLULAR INTERACTIONS IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ / *INFECTIOUS DISEASES*

Е. В. ИВАНОВА, Л. И. ТКАЧЕНКО
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИСХОДЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С 8

E. V. IVANOVA, L. I. TKACHENKO
FEATURES OF COURSE OF DISEASE AND OUTCOMES OF ANTIVIRAL THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

ОБЗОР / REVIEW

С. В. ДОЛБНЯ, В. А. КУРЬЯНИНОВА, Л. М. АБРАМСКАЯ, А. Г. АКСЁНОВ, Г. С. АНИСИМОВ, Д. В. БОБРЫШЕВ, А. В. ЯГУПОВА, С. С. МАСАЛЬСКИЙ, Л. Л. АВТАНДИЛЯН, Ю. В. БОРИСОВА, А. Н. КАСЬЯНОВА
ВИТАМИН D И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ СООБЩЕНИЕ 1. МЕТАБОЛИЗМ И КАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D 13

S. V. DOLBNYA, V. A. KURYANINOVA, L. M. ABRAMSKAYA, A. G. AKSYONOV, G. S. ANISIMOV, D. V. BOBRYSHEV, A. V. YAGUPOVA, S. S. MASALSKY, L. L. AVTANDILYAN, YU. V. BORISOVA, A. N. KASYANOVA
VITAMIN D AND ITS BIOLOGICAL ROLE IN THE ORGANISM. REPORT 1. METABOLISM AND CALCEMIC EFFECTS OF VITAMIN D

А. В. РЫБАС
ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ 22

A. V. RYBAS
TARGETED THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

А. В. ИВАНОВА, В. А. КУРЬЯНИНОВА, А. В. ЯГУПОВА, С. В. ДОЛБНЯ, Л. С. АЛАВЕРДЯН
ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА 27

A. V. IVANOVA, V. A. KURYANINOVA, A. V. YAGUPOVA, S. V. DOLBNYA, L. S. ALAVERDYAN
LACTASE DEFICIENCY IN THE PATHOGENESIS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN INFANTS

Л. В. ШТЕМБЕРГ, А. П. ФРАНЦЕВА
ПРОБЛЕМА ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА 33

L. V. SHTEMBERG, A. P. FRANTSEVA
PROBLEM OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF TYPE I DIABETES MELLITUS

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

М. С. АСХАКОВ
ХЕЙЛИТЫ: ВОСПАЛЕНИЕ КРАСНОЙ КАЙМЫ, СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И КОЖИ ГУБ 37

M. S. ASKHAKOV
CHEILITIS: INFLAMMATION OF RED BORDER, MUCOUS MEMBRANE AND SKIN OF THE LIPS

А. В. РЫБАС
ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ 42

A. V. RYBAS
PULMONARY EMBOLISM

П. В. КОРОЙ
АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ 48

P. V. KOROY
ANKYLOSING SPONDILITIS

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ / NOTES FROM PRACTICE

С. В. ДОЛБНЯ, А. П. ЕМЦОВА, Т. Г. ДРЕПА, И. Г. КУЗНЕЦОВА
СИНДРОМ КАВАСАКИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ДЕМОНСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ) 53

S. V. DOLBNYA, A. P. YEMTSOVA, T. G. DREPA, I. G. KUZNETSOVA
KAWASAKI'S DISEASE IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW AND DEMONSTRATION OF CLINICAL CASE)

М. С. АСХАКОВ
ГРИБКОВЫЕ ИНВАЗИИ У ПАЦИЕНТА С ДИСТРОФИЕЙ НОГТЕВЫХ ПЛАСТИНОК 59

M. S. ASKHAKOV
FUNGAL INVASION IN PATIENT WITH DYSTROPHY OF NAIL PLATES

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ 62 / NEWS FROM DISSERTATIONAL COUNCILS

УДК 616.36-008.9-018:612.352.2

МЕДИАТОРЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С. А. Сляднев

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, ассоциированное с метаболическими расстройствами, не обусловленными воздействием алкоголя, и заключающее в избыточной аккумуляции жиров (преимущественно триглицеридов) в паренхиме печени. Варианты течения заболевания включают стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [13].

Неалкогольная жировая болезнь представляет собой мультифакторное заболевание, развивающееся в результате воздействия ряда факторов риска: абдоминального ожирения, нарушений липидного и углеводного обмена [8]. Общепризнанной моделью патогенеза НАЖБП является теория «множественных параллельных ударов». В результате инсулинорезистентности, стимуляции липолиза и повышенного транспорта свободных жирных кислот в печень и угнетения их окисления в митохондриях гепатоцитов происходит нарушение экскреции и накопление триглицеридов в клетке с развитием печеночного стеатоза. С другой стороны, оксидативный стресс, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, адипокинов и эндотоксемия, обусловленная нарушенной проницаемостью кишечника для микрофлоры, способствуют развитию некрозов гепатоцитов и воспалительной клеточной инфильтрации – формированию неалкогольного стеатогепатита. Дополнительно под влиянием вышеуказанных триггеров происходит активация звездчатых клеток, ведущая к фиброзу, а затем и к циррозу печени [13, 17].

Разрушение чужеродных антигенов происходит при помощи клеток иммунной системы, которые проникают в ткани, преодолевая эндотелиальный барьер с помощью молекул адгезии. Последние представляют собой связанные с плазматической мембраной гликопротеины, экспрессируемые на многих клетках и обеспечивающие взаимодействие эндотелия с лейкоцитами и тромбоцитами. Играя роль рецепторов, адгезивные молекулы участвуют в иммунном ответе, путем усиления межклеточных взаимодействий и адгезии клеток к другим клеткам или матриксным белкам межклеточного пространства [2, 9].

Миграция лейкоцитов к месту воспаления включает роллинг лейкоцитов по поверхности активированных эндотелиоцитов и пролонгирование контакта с сосудистой стенкой при непосредственном участии селектинов. Затем под влиянием цитокинов, хемотаксических агентов, компонентов эндотелия и внеклеточного матрикса происходит активация, включение программы миграции в лейкоцитах и их проникновение в субэндотелиальное пространство, которые невозможны без ключевого участия молекул суперсемейства иммуноглобулинов: молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1), молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) и молекулы адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов (PECAM-1) [2, 27].

В ряде исследований отмечено повышенное содержание ICAM-1 и VCAM-1 в крови при неалкогольной жировой болезни печени [19, 24, 25]. В случаях неалкогольного стеатогепатита плазменная концентрация ICAM-1 [12, 23, 24] и VCAM-1 [12], будучи увеличенной, была выше, чем при стеатозе печени [23, 24]. Сочетание неалкогольного стеатогепатита с нарушениями липидного обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия) характеризовалось достоверно более высокими значениями ряда молекул адгезии по сравнению со здоровыми и больными без отклонений липидного профиля крови [19]. Вместе с тем, имеется мнение, что сывороточные уровни ICAM-1 и VCAM-1 при стеатозе печени на фоне ожирения не отличаются от таковых у лиц с ожирением без дополнительного поражения печени, а фракция печеночного жира не коррелирует с циркулирующими молекулами адгезии [28].

Взаимоотношения PECAM-1 и неалкогольной жировой болезни печени практически не изучались, хотя известно, что медиатор ответственен за лейкоцитарно-эндотелиальные реакции и миграцию лейкоцитов, а также определяет динамику ангиогенеза. Нет полной ясности в отношении взаимосвязи показателей суперсемейства иммуноглобулинов с выраженностью воспалительного компонента, основными клинико-лабораторными проявлениями НАЖБП, тяжестью стеатоза по данным ультразвукового исследования.

Таким образом, нарушения межклеточных взаимодействий, будучи вовлеченными в патогенез неалкогольной жировой болезни печени,

Сляднев Сергей Александрович, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89624048084; e-mail: bboyscud2011@mail.ru

могут оказывать влияние на ее течение. Однако взаимосвязь изменений баланса показателей суперсемейства иммуноглобулинов с клиническими вариантами НАЖБП, в том числе с тяжестью жировой инфильтрации печени, до конца не установлена. Поэтому **целью исследования** явилось изучение содержания молекул суперсемейства иммуноглобулинов в крови при неалкогольной жировой болезни печени.

Материал и методы. Обследовано 208 больных неалкогольной жировой болезнью печени (107 мужчин, 101 женщина) в возрасте от 22 до 65 лет. Диагноз стеатоза печени был установлен у 134 пациентов, неалкогольного стеатогепатита – у 74. Контрольную группу составили 60 здоровых людей в возрасте от 22 до 55 лет без признаков патологии печени. Пациенты и лица группы контроля подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Содержание ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 в крови устанавливали методом ИФА наборами фирмы «Bender MedSystems GmbH» (Австрия).

Результаты были статистически обработаны. Количественные значения представлены в виде средней±стандартная ошибка средней. Использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением двухвыборочного t-критерия Стьюдента, критерия Ньюмена-Кейлса; вычисляли коэффициенты линейной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Спирмана (r_s). При статистическом анализе качественных признаков применяли критерий отношения шансов (ОШ) с определением 95 % доверительного интервала (ДИ). С целью сопоставления диагностической ценности различных показателей использовали ROC-анализ, показатель информативности диагностического теста получали путем определения площади под ROC-кривой (AUC). Диагностическую ценность признаков определяли их чувствительностью (Se), специфичностью (Sp), положительной (PPV) и отрицательной предсказательной ценностью (NPV) и точностью (Ac). Достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. При неалкогольной жировой болезни печени наблюдалось увеличение плазменной концентрации всех молекул суперсемейства иммуноглобулинов. Показатели ICAM-1 более 690 нг/мл (ОШ: 197,1; 95 % ДИ: 12,0-3232,2), VCAM-1 выше 1191 нг/мл (ОШ: 11,5; 95 % ДИ: 5,2-25,6) и PECAM-1 не менее 54 нг/мл (ОШ: 7,7; 95 % ДИ: 3,7-16,0) были сопряжены с повышенным шансом наличия НАЖБП.

На рисунке 1 приведены параметры диагностической значимости изучаемых показателей в выявлении НАЖБП. Пороговые значения ICAM-1, превышающие 690 нг/мл, характеризовались умеренной диагностической точностью в диагностике неалкогольной жировой болезни печени (AUC: 0,77±0,03; 95 % ДИ: 0,71-0,83), тогда как точность уровней VCAM-1 более 1191 нг/мл (AUC: 0,75±0,03; 95 % ДИ: 0,68-0,81) и PECAM-1 выше 54 нг/мл (AUC: 0,75±0,03; 95 % ДИ: 0,69-0,81) в этом аспекте была несколько ниже. Кроме того, вышеуказанные величины ICAM-1 имели стопроцентную специфичность и положительную предсказательную ценность в прогнозировании НАЖБП.

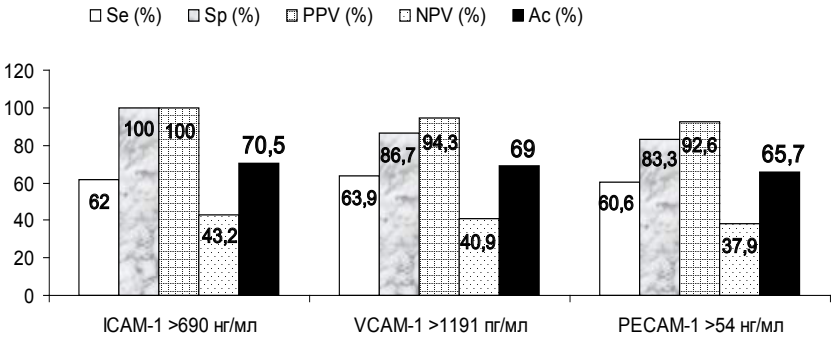


Рис. 1. Диагностическая значимость молекул адгезии в идентификации НАЖБП.

Вне зависимости от варианта заболевания определялись повышенные значения всех изучаемых показателей. Вместе с тем при неалкогольном стеатогепатите содержание ICAM-1 и VCAM-1 в крови было достоверно выше, чем в случаях стеатоза печени. Достоверных различий со стороны PECAM-1 между группами больных выявлено не было, хотя отмечена тенденция к более высоким величинам медиатора у пациентов с жировой инфильтрацией печени в отсутствие воспалительного компонента.

У больных неалкогольным стеатогепатитом уровни ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 в крови не зависели от степени подъема АлАТ и были повышенными при любой степени выраженности цитолитического компонента. Вместе с тем у пациентов с НАЖБП выявлена достоверная положительная корреляция активности АсАТ с плазменной концентрацией молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа ($r=+0,15$; $p<0,05$).

При неалкогольной жировой болезни печени плазменное содержание молекул суперсемейства иммуноглобулинов было достоверно более высоким в случаях наличия мезенхимально-воспалительного синдрома. Обнаружена прямая корреляция значений ICAM-1 и VCAM-1, с одной стороны, и наличия мезенхимально-воспалительного синдрома, с другой ($r_s=+0,29$; $r_s=+0,22$; $p<0,05$). Также отмечена положительная взаимосвязь уровня СОЭ с показателями ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 в крови ($r=+0,27$; $r=+0,24$; $r=+0,26$; $p<0,05$).

У больных НАЖБП с биохимическими признаками холестатического синдрома регистрировались достоверно более высокие плазменные уровни всех медиаторов межклеточных взаимодействий. Выявлена прямая взаимосвязь содер-

жания VCAM-1 и PECAM-1 в крови, с одной стороны, и наличия холестатического синдрома, с другой (r_s=+0,17; r_s=+0,15; p<0,05). Установлена позитивная корреляция PECAM-1 с уровнем сывороточного билирубина и активностью γ-глютамилтранспептидазы (r=+0,24; r=+0,15; p<0,05) и VCAM-1 с показателями щелочной фосфатазы и γ-глютамилтранспептидазы (r=+0,16; r=+0,25; p<0,05).

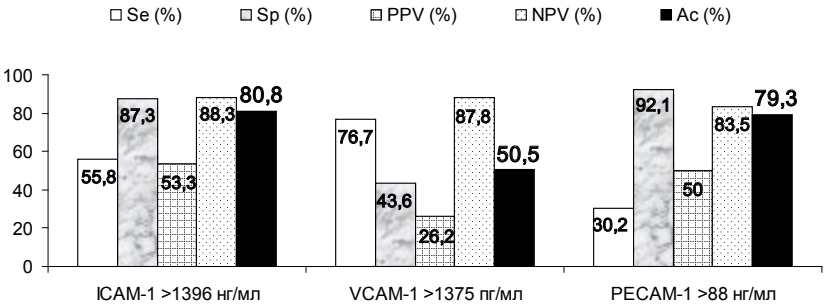


Рис. 2. Диагностическая значимость молекул адгезии в выявлении тяжелого стеатоза печени.

Анализ плазменной концентрации молекул адгезии в зависимости от выраженности стеатоза печени по данным ультразвукового исследования показал рост уровней ICAM-1 и VCAM-1 с усилением тяжести жировых изменений в органе, которые достигали максимальных величин при стеатозе 3-й степени (таб.). Показатели обеих молекул адгезии при стеатозе 1-й степени были достоверно ниже, чем при более высоких градациях жировой инфильтрации печени. Кроме того, значения ICAM-1 при тяжелом стеатозе были выше, чем у больных со стеатозом 2-й степени. Содержание PECAM-1 в крови не было сопряжено с выраженностью жировых изменений в печени. Значения ICAM-1 и VCAM-1 в крови положительно коррелировали с тяжестью жирового гепатоза (r_s=+0,37; r_s=+0,19; p<0,05).

Таблица

Взаимосвязь молекул адгезии с УЗИ-признаками стеатоза печени у больных НАЖБП ($X \pm s_{\bar{x}}$)

Группы обследованных		Изучаемые показатели		
		ICAM-1 (нг/мл)	VCAM-1 (нг/мл)	PECAM-1 (нг/мл)
Здоровые		499,84±20,87	837,85±54,26	44,43±1,61
НАЖБП	стеатоз 1 ст.	751,80±44,06 *	2575,96±297,25 *	62,37±2,01 *
	стеатоз 2 ст.	1044,71±66,93 */**	3596,86±399,35 */**	60,98±2,87 *
	стеатоз 3 ст.	1444,16±120,81 */**/***	4503,93±745,02 */**	70,19±5,82 *

* – p<0,05 по сравнению со здоровыми; ** – p<0,05 в сравнении со стеатозом 1-й степени; *** – p<0,05 в сравнении со стеатозом 2-й степени.

Показатели ICAM-1 более 1396 нг/мл (ОШ: 8,7; 95 % ДИ: 4,1-18,5), VCAM-1 выше 1375 нг/мл (ОШ: 2,6; 95 % ДИ: 1,2-5,5) и PECAM-1 не менее 88 нг/мл (ОШ: 5,1; 95 % ДИ: 2,1-12,0) были сопряжены с повышенным риском наличия стеатоза печени 3-й степени. На рисунке 2 приведены параметры диагностической значимости изучаемых показателей в выявлении тяжелого стеатоза. Значения ICAM-1, превышающие 1396 нг/мл (AUC: 0,74±0,04; 95 % ДИ: 0,65-0,83), и PECAM-1 более 88 нг/мл (AUC: 0,53±0,05; 95 % ДИ: 0,43-0,63) характеризовались умеренной диагностической точностью в обнаружении печеночного стеатоза 3-й степени, тогда как диагностическая точность уровней VCAM-1 выше 1375 нг/мл (AUC: 0,59±0,05; 95 % ДИ: 0,50-0,69) в этом аспекте была несколько ниже.

Результаты исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи медиаторов межклеточных взаимодействий с неалкогольной жировой болезнью печени, что согласуется с ранее полученными данными. Увеличение содержания молекул суперсемейства иммуноглобулинов в крови, отмеченное при хронических заболеваниях печени [6, 7, 10, 14, 16], в том числе у пациентов с НАЖБП [19, 23-25], характеризует наличие дисбаланса эндотелиально-лейкоцитарных взаимодействий, обусловленного повышенной экспрессией молекул адгезии в тканях на фоне воспаления или их рилизингом из эндотелиоцитов и тромбоцитов вследствие активации, повреждения и дисфункции клеток.

Подтверждением существования эндотелиально-лейкоцитарно-тромбоцитарной дисфункции при хронической патологии печени служит выявленный ранее рост плазменных уровней ключевых медиаторов эндотелия, а также ряда регуляторов фибринолиза вследствие увеличенного синтеза эндотелиоцитами микроциркуляторного русла печени, опосредованного эндотоксинами, ростовыми факторами, цитокинами и др. [4, 5, 11].

По мнению ряда авторов, НАЖБП может быть ранним маркером эндотелиальной дисфункции, независимо от инсулинорезистентности и традиционных факторов риска. Механизмы взаимосвязи эндотелиальной дисфункции с метаболической патологией печени неизвестны, но нарушенный метаболизм липопротеинов и аккумуляция окисленных липопротеинов низкой плотности могут выступать в качестве потенциальных триггеров ее развития [21, 22]. Так, повышение плазменного содержания свободных жирных кислот у здоровых людей способствовало увеличению продукции ICAM-1, VCAM-1, эндотелина-1, E-селектина, ингибитора активатора плазминогена-1, которые являются индикаторами развития прокоагулянтного состояния, нарушенной сосудистой реактивности и системного воспаления [18].

Отчасти, причиной повышенных уровней молекул адгезии при НАЖБП может быть нарушенное содержание адипонектина. Известно, что высокомолекулярная форма адипонектина ингибирует цитокин-индуцированную активацию ядерного фактора-κβ в эндотелиальных клетках, что негативно сказывается на экспрессии провоспалительных и адгезивных молекул [26]. С учетом сниженных уровней медиатора при неалкогольной

жировой болезни печени [1] становится понятным возможный механизм увеличения показателей суперсемейства иммуноглобулинов.

По нашим данным, концентрация ICAM-1 и VCAM-1 в крови была более высокой в случаях неалкогольного стеатогепатита, что указывает на их сопричастность процессам воспаления, протекающим в печени. Так, активация эндотелия играет активную роль в перестройке циркуляторного статуса, а экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 на эндотелиальных клетках *de novo* обусловливает миграцию воспалительных клеток, что усиливает воспаление и повреждение печени [15]. Увеличенная тканевая экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 является ключевым элементом в патогенезе трансформации стеатоза печени в неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени [20].

Нами не выявлена взаимосвязь показателей суперсемейства иммуноглобулинов с выраженностью цитолитического синдрома при неалкогольном стеатогепатите, хотя ранее отмечалось наличие сопряженности молекул адгезии со степенью подъема аминотрансфераз при вирусной и алкогольной патологии печени [3]. Возможно, это обусловлено стабильным повышением активности аминотрансфераз, находящимся в большинстве случаев в пределах минимального цитолиза.

Напротив, содержание молекул суперсемейства иммуноглобулинов в крови коррелировало с наличием мезенхимально-воспалительного синдрома и значениями СОЭ при неалкогольной жировой болезни печени. По данным M. L. Thakur и соавт. [25] увеличение показателей С-реактивного белка при НАЖБП независимо от наличия метаболического синдрома, ожирения и инсулинорезистентности было сопряжено с ростом значений ICAM-1 в крови.

Взаимосвязь повышенных уровней молекул суперсемейства иммуноглобулинов с биохимическими проявлениями холестатического синдрома может свидетельствовать, что не только повышенный синтез, но и сниженная билиарная экскреция адгезивных молекул обусловливают изменения их уровней при появлении холестаза.

Доказательством важной роли нарушений медиаторов межклеточных взаимодействий при неалкогольной жировой болезни печени является их сопряженность с выраженностью печеночного стеатоза. Так, с нарастанием тяжести жировой инфильтрации печени уровни ICAM-1 и VCAM-1 в крови повышались, достигая максимума при стеатозе 3-й степени. Рост показателей молекул адгезии с прогрессированием стеатоза печени может отчасти быть обусловлен усилением воспалительного компонента, протекающим параллельно интенсификации жировой дистрофии печени и в патогенезе которого медиаторы межклеточных взаимодействий играют важную роль.

Очевиден приоритет ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени, позволяющей проводить превентивные по формированию неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени мероприятия. В этой связи приобретает значение возможность по показателям молекул адгезии предположить у больного наличие НАЖБП. Нами показана взаимосвязь метаболической патологии печени с увеличенными значениями ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1 в крови. В случаях наличия показателей ICAM-1 более 690 нг/мл, VCAM-1 выше 1191 нг/мл и PECAM-1 не менее 54 нг/мл риск обнаружения НАЖБП возрастал в 197, 12 и 8 раз соответственно. Установлена умеренная диагностическая точность сывороточного содержания ICAM-1 более 690 нг/мл в выявлении НАЖБП.

Ранее было отмечено, что случаи НАЖБП с повышенными уровнями триглицеридов и холестерина характеризовались гиперпродукцией Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 по сравнению с больными, имеющими нормальные показатели холестерина и триглицеридов [19]. Критериальные значения Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1 в этой группе пациентов имели высокую диагностическую точность (94 %, 90 % и 86 %) в разграничении нормы и НАЖБП [19].

Таким образом, при неалкогольной жировой болезни печени наблюдается сопряженное с клиническими проявлениями нарушение иммунного гомеостаза, включающее повышение в крови показателей суперсемейства иммуноглобулинов, в основе которого лежат воспалительный процесс в печени и активация/дисфункция эндотелия, лейкоцитов и тромбоцитов. Усугубление дисбаланса медиаторов межклеточных взаимодействий при прогрессировании жировой инфильтрации печени и наличие взаимосвязи с клиническими проявлениями печеночной патологии является неоспоримым доказательством важного клинико-патогенетического значения нарушений молекул адгезии при неалкогольной жировой болезни печени.

Выводы

1. При неалкогольной жировой болезни печени наблюдается увеличение содержания молекул суперсемейства иммуноглобулинов в крови с достоверно более высокими значениями ICAM-1 и VCAM-1 в случаях неалкогольного стеатогепатита.
2. При мезенхимально-воспалительном и холестатическом синдромах на фоне НАЖБП определяются наибольшие отклонения всех адгезивных молекул.
3. Усиление тяжести стеатоза печени по данным ультразвукового исследования ассоциируется с увеличением ICAM-1 и VCAM-1 в крови.

Работа выполнена в рамках гранта Президента Российской Федерации № МД-934.2012.7.

Литература

1. Гейвандова, Н. И. Гормоны жировой ткани и гистологическая картина печени при хроническом гепатите С / Н. И. Гейвандова, А. В. Ягода, О. В. Фалеева, П. В. Корой, И. В. Косторная // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 4. – С. 17-22.
2. Гилязова, Г. И. Роль молекул адгезии в иммунном ответе / Г. И. Гилязова, И. С. Мухорамова, Ю. А. Руденко, П. В. Корой // Вестник молодого ученого. – 2012. – № 2. – С. 21-27.

3. Гилязова, Г. И. Селектины при хронической патологии печени / Г. И. Гилязова, П. В. Корой // Вестник молодого ученого. – 2013. – № 1. – С. 14-18.
4. Корой, П. В. Влияние противовирусной терапии на функциональные показатели эндотелия при HCV-ассоциированной патологии печени / П. В. Корой, А. В. Ягода // Мед. вест. Северного Кавказа. – 2009. – № 2. – С. 43-48.
5. Корой, П. В. Клинико-патогенетическое и прогностическое значений нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени. Автореф. дис… д-ра мед. наук / П. В. Корой. – С., 2010. – 41 с.
6. Корой, П. В. Медиаторы межклеточных взаимодействий и гистологические проявления хронической вирусной патологии печени / П. В. Корой, А. В. Ягода, Г. И. Гилязова, И. С. Мухорамова // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014. – № 5. – С. 22-28.
7. Корой, П. В. Молекулы межклеточной адгезии и гистологическая картина при хронических вирусных заболеваниях печени / П. В. Корой, И. С. Мухорамова, А. В. Ягода // Мед. вест. Северного Кавказа. – 2012. – № 2. – С. 48-51.
8. Сляднев, С. А. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени / С. А. Сляднев, П. В. Корой // Мед. вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 86-87.
9. Хаитов, Р. М. Иммунология. Норма и патология. / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович / Учебник. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 752 с.
10. Ягода, А. В. Молекулы адгезии: роль в прогнозировании течения цирроза печени / А. В. Ягода, П. В. Корой, Г. И. Гилязова, И. С. Мухорамова // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 3. – С. 28-31.
11. Ягода, А. В. Регуляторы фибринолиза при хронической вирусной патологии печени / А. В. Ягода, П. В. Корой // Тер. архив. – 2009. – Т. 81, № 2. – С. 50-53.
12. Belfort, R. Metabolic and histologic improvement in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) during pioglitazone (PIO) treatment is associated with a reduction in inflammatory markers / R. Belfort, S. Harrison, B. Balas [et al.] // The materials of The American Diabetes Association's 66th Scientific Session (June 9-13, 2006, Washington). – 2006. – Abstr. 439P.
13. Du, J. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis / J. Du, Y. Y. Ma, C. H. Yu, Y. M. Li // World. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 569-577.
14. Ferroni, P. Platelet activation and vascular endothelial growth factor 165 release in hepatocellular cancer / P. Ferroni, A. Spila, R. D'Alessandro [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2011. – Vol. 412, № 5-6. – P. 450-454.
15. Giron-Gonzalez, J. A. Adhesion molecules as a prognostic marker of liver cirrhosis / J. A. Giron-Gonzalez, S. C. Martinez, C. Sierra [et al.] // Scan. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40. – P. 217-224.
16. Guzman-Fulgencio, M. Sustained virological response to interferon-a plus ribavirin decreases inflammation and endothelial dysfunction markers in HIV/HCV co-infected patients / M. Guzman-Fulgencio, J. Berenguer, I. F. de Castro [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 66. – P. 645-649.
17. Jou, J. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease / J. Jou, S. S. Choi, A. M. Diehl // Semin. Liver. Dis. – 2008. – Vol. 28. – P. 370-379.
18. Lomonaco, R. An endocrine perspective of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / R. Lomonaco, J. Chen, K. Cusi // Ther. Adv. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 2, № 5. – P. 211-225.
19. Mosa, T. E. High serum levels of endothelial adhesion molecules E-selectin, ICAM-1 and VCAM in fatty liver patients / T. E. Mosa, A. S. Shehatta, A. A. Khayyal [et al.] // Asian. J. Biochem. – 2011. – Vol. 6. – P. 160-170.
20. Musso, G. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: Possible pathogenetic role in NASH / G. Musso*, R. Gambino, F. De Michieli [et al.] // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 1167-1177.
21. Musso, G. Nitrosative stress predicts the presence and severity of nonalcoholic fatty liver at different stages of the development of insulin resistance and metabolic syndrome: possible role of vitamin A intake / G. Musso, R. Gambino, F. De Michieli [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 86. – P. 661-671.
22. Musso, G. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects / G. Musso, R. Gambino, S. Bo [et al.] // Diabetes. Care. – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 562-568.
23. Söderberg, C. Microvesicular fat, inter cellular adhesion molecule-1 and regulatory T-lymphocytes are of importance for the inflammatory process in livers with non-alcoholic steatohepatitis / C. Söderberg, J. Marmur, K. Eckes [et al.] // APMIS. – 2011. – Vol. 119, № 7. – P. 412-420.
24. Sookoian, S. Circulating levels and hepatic expression of molecular mediators of atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease / S. Sookoian, G. O. Castaño, A. L. Burgueño [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 209, № 2. – P. 585-591.
25. Thakur, M. L. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis independent of obesity and metabolic syn-

drome in Asian Indians / M. L. Thakur, S. Sharma, A. Kumar [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 223, № 2. – P. 507-511.
26. Tomizawa, A. Adiponectin induces NFkappaB activation that leads to suppression of cytokine-induced NF-kappaB activation in vascular endothelial cells: globular adiponectin vs. high molecular weight adiponectin / A. Tomizawa, Y. Hattori, K. Kasai, Y. Nakano // Diab. Vasc. Dis. Res. – 2008. – Vol. 5. – P. 123-127.
27. Vestweber, D. Adhesion and signaling molecules controlling the transmigration of leukocytes through endothelium / D. Vestweber // Immunol. Rev. – 2007. – Vol. 218. – P. 178-196.
28. Weghuber, D. Vascular function in obese children with non-alcoholic fatty liver disease / D. Weghuber, M. Roden, C. Franz [et al.] // Int. J. Pediatr. Obes. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 120-127.

МЕДИАТОРЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С. А. СЛЯДНЕВ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

У 208 больных неалкогольной жировой болезнью печени изучены плазменные уровни ICAM-1, VCAM-1 и PECAM-1. При неалкогольной жировой болезни печени наблюдалось увеличение содержания всех молекул адгезии в крови с достоверно более высокими значениями ICAM-1 и VCAM-1 в случаях неалкогольного стеатогепатита. Цитолитический синдром не оказывал влияния на показатели суперсемейства иммуноглобулинов, тогда как при мезенхимально-воспалительном и холестатическом синдромах на фоне неалкогольной жировой болезни печени определялись наибольшие отклонения всех адгезивных молекул. Усиление тяжести стеатоза печени по данным ультразвукового исследования ассоциировалось с увеличением ICAM-1 и VCAM-1 в крови.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1

MEDIATORS OF INTERCELLULAR INTERACTIONS IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

S. A. SLYADNEV
Stavropol State Medical University, Stavropol

In 208 patients with nonalcoholic fatty liver disease the plasma levels of ICAM-1, VCAM-1 and PECAM-1 are studied. At nonalcoholic fatty liver disease an increase in the blood content of all adhesion molecules with significantly higher values of ICAM-1 and VCAM-1 in the cases of nonalcoholic steatohepatitis was observed. Cytolytic syndrome did not have any effect on the immunoglobulin superfamily, whereas at the mesenchymal-inflammatory and cholestatic syndromes on the background of nonalcoholic fatty liver disease the highest deviations of all adhesion molecules were determined. The enhancing severity of hepatic steatosis according to ultrasound data was associated with an increase of ICAM-1 and VCAM-1 in the blood.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1

УДК 616.36 –002-053.9

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИСХОДЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Е. В. Иванова, Л. И. Ткаченко

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Иванова Екатерина Витальевна, клинический ординатор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89188014443; e-mail: Katerina.Ivanova04@rambler.ru

Ткаченко Лариса Ивановна, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89054100451; e-mail: larisa308@mail.ru

Вирусный гепатит С остается важной проблемой общественного здравоохранения, затрагивая примерно 3 % всего населения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, хроническим гепатитом С (ХГС) больны 170 млн человек. У 10-20 % больных есть риск развития цирроза печени (ЦП), а у 5 % – гепатоцеллюлярной карциномы [12]. В последние два десятилетия значительно расширились знания о вирусных гепатитах, что связано, прежде всего, с усовершенствова-

нием системы диагностики этих заболеваний [3]. У пациентов в возрасте 18-65 лет безопасность и эффективность терапии гепатита С широко исследовались, а лечение пациентов более старшего возраста до сих пор недостаточно изучено, а сами пациенты остаются сложной для лечения группой [4].

У лиц в возрасте 65 лет и старше хронический гепатит С протекает тяжелее, чем у молодых пациентов, с более быстрым прогрессированием фиброза. Вследствие таких особенностей ЦП у пожилых пациентов наблюдается чаще, чем у более молодых. Пожилой возраст является независимым фактором риска формирования не только цирроза печени, но и гепатоцеллюлярной карциномы. Данная группа пациентов крайне редко включается в масштабные исследования по изучению гепатита С ввиду особенностей течения хронической HCV-инфекции, большого количества сопутствующих заболеваний, высокой вероятности возникновения побочных эффектов, в связи со спецификой фармакокинетики и фармакодинамики лечебных средств [2].

Актуальность данной темы состоит в том, что отсутствие опыта в применении препаратов у лиц данной возрастной группы приводит к тому, что в повседневной практике клиницисты избегают назначения противовирусной терапии (ПВТ) лицам старше 65 лет, даже при отсутствии явных противопоказаний [2]. В большинство исследований по изучению эффективности терапии ХГС интерфероном не были включены больные пожилого возраста, хотя приведенные ранее данные об особенностях течения гепатита С у пожилых пациентов позволяют предположить, что терапия интерфероном могла бы остановить прогрессирование цирроза и, быть может, многим больным удалось бы избежать развития конечной стадии заболевания печени [3]. Причиной такого избегания назначения интерферона пожилым людям является беспокойство о тяжести возможных побочных эффектов терапии интерфероном [4]. С возрастом происходит уменьшение вирусологического ответа на интерфероны. Это может быть обусловлено рядом неблагоприятных факторов (прогрессирующий фиброз печени, инфицирование 1-м генотипом, высокая виремия, наличие стеатогепатита, метаболический синдром).

Подчеркивается, что пожилой возраст не является абсолютным противопоказанием к проведению ПВТ по поводу ХГС, но у таких больных необходимо четко оценить соотношение предполагаемой пользы и возможного вреда [2].

Цель исследования: оценить особенности течения хронического вирусного гепатита С у пожилых, а также эффективность и безопасность противовирусного лечения пациентов данной возрастной группы.

Материал и методы. В исследование было включено 205 больных ХГС, находившихся на учете в КДК ГБУЗ ККИБ г. Ставрополя с 2009 по 2014 гг. Больные старше 60 лет составили 5,4 % случаев (20 человек), 185 пациентов относились к возрастной группе младше 60 лет (90,2 %).

Проведен комплексный анализ в зависимости от генотипа вируса, выраженности фиброза, наличия метаболического синдрома (МС), гипертонической болезни, сахарного диабета (СД), инсулинорезистентности, повышения уровня холестерина и триглицеридов (ТГ), снижения показателей холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и витамина D.

Метаболический синдром определялся на основе критериев Международной федерации диабета 2005 г., согласно которым для постановки диагноза необходимо наличие абдоминального ожирения (АО) и дополнительно двух критериев: снижение холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин; гипертриглицеридемия (ТГ) больше 1,7 ммоль/л; повышение глюкозы плазмы крови натощак более 5,6 ммоль/л или наличие СД 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе; повышение систолического артериального давления (АД) более 130 мм рт. ст. или диастолического более 85 мм рт. ст.

Инсулинорезистентность оценивалась по HOMA индексу (Homeostasis Model of Assessment – Insulin Resistance) с расчетом по формуле (глюкоза натощак (ммоль/л) х инсулин натощак (мкМЕ/л)/22,5).

Оценка эффективности ПВТ проводилась на основании определения уровня РНК HCV после 4, 12, 24, 48 недель терапии, а также через 24 недели после её окончания. Варианты вирусологического ответа на лечение определялись в соответствии с национальными рекомендациями по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С (2014 г.).

Противовирусную терапию (ПВТ) пегилированными интерферонами (ПЭГ-ИФН-α) в комбинации с рибавирином получали 36 % больных ХГС первой группы (7 человек) и 71 % пациент второй группы (132 обследуемых).

Для статистического анализа количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента с уровнем значимости α, равным 0,05, обеспечивающим вероятность ошибки $p<0,05$, допустимой для проведения медицинских научных исследований. При отсутствии нормального распределения совокупности применялись непараметрические аналоги критерия Стьюдента: критерий Манна-Уитни (при сравнении двух выборок). Данные количественных признаков представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [q1-q3]). Для оценки достоверности различий качественных показателей использовались таблицы сопряженности с расчетом показателей χ^2 с поправкой Йетса. Величина p для различий между долями получена на основании расчета критерия z. Для исследования достоверности результатов использовалась программа медико-биологической

статистики «БИОСТАТ» (Microsoft Excel,SPSS statistics 21).

Результаты и обсуждение. Пациенты ХГС были рандомизированы на две группы: больные старше (1-я группа) и младше 60 лет (2-я группа). В первой группе мужчины составляли 73 % (15 человек), во второй группе также преобладали мужчины (61 %, 113 человек). Количество женщин в обеих группах составило 27 % и 39 % соответственно. Средняя длительность болезни (от момента предполагаемого инфицирования до выявления первых признаков хронического заболевания печени (ХЗП)) в группе пожилых больных составила 17,09±8,74 лет, в контрольной группе – 11,57±7,2 лет (p=0,008).

При исследовании основных антропометрических показателей (вес, индекс массы тела (ИМТ), объем талии) достоверных различий в обеих возрастных группах выявлено не было.

Результаты исследований, проведенных в Италии и Франции [9], показывают, что заражение вирусом гепатита С с генотипом 1b составляет 30,8 % всех больных младше 40 лет и увеличивается с возрастом до 82,3 % всех инфицированных пациентов старше 60 лет. В другом исследовании также отмечено, что среди 610 больных хроническим гепатитом С в западноевропейских странах генотип 3 чаще встречался в более молодой возрастной группе, тогда как заражение генотипами 1 и 2 увеличивалось с возрастом [10].

К неблагоприятным прогностическим факторам, влияющим на исход стандартной противовирусной терапии с включением пегилированных интерферонов и рибавирина, относятся старший возраст пациентов, исходно высокая вирусная нагрузка, принадлежность к мужскому полу, инсулинорезистентность, индекс фиброза ≥F3 по шкале METAVIR и ожирение. В нашем наблюдении отсутствовала связь между возрастом больного и генотипом вируса. Несмотря на то, что генотип 3 чаще встречался в молодой возрастной группе (40 % больных) по сравнению с более старшими пациентами (27 % случаев), разница носила недостоверный характер (p= 0,37) (табл.).

Таблица

Сравнительная характеристика показателей больных ХГС в зависимости от возраста

	Больные ХГС старше 60 лет n (%)	Больные ХГС младше 60 лет n (%)	P
Количество	20 (9,8 %)	185 (90,2 %)	
Мужчины	15 (73 %)	113 (61 %)	p=0,4
Женщины	5 (27 %)	72 (39 %)	p=0,4
Длительность заболевания, лет	17,09±8,74	11,57±7,2	p=0,007
Генотип 1	15 (73 %)	110 (59 %)	p=0,3
Генотип 3	5 (27 %)	75 (41 %)	p=0,4
ИМТ >30 кг/м^2	4 (18 %)	46 (25 %)	p=0,7
МС	4 (18 %)	103 (56 %)	p=0,03
Триглицериды>1,7 ммоль/л	4 (18 %)	46 (25 %)	p=0,7
Снижение ЛПВП	5 (27 %)	72 (39 %)	p=0,6
Фиброз печени ≥3баллов METAVIR	9 (46 %)	76 (41 %)	p=0,9
HOMA-ИР>2,77	9 (45 %)	100 (54 %)	p=0,8
Снижение витамина Д<30	7 (36,36 %)	68 (37 %)	p=0,8
Холестерин>5,2 ммоль/л	9 (45 %)	80 (43 %)	p=0,9
Артериальная гипертензия	18 (90 %)	83 (45 %)	p=0,009
СД 2-го типа	7 (36 %)	40 (22 %)	p=0,479
ИБС	7 (36 %)	19 (10 %)	p=0,03
АЛТ N	23,4±2,4	28,4±2,34	p=0,5
УВО	6 (29 %)	44 (24 %)	p=0,83

Примечание: АЛТ норма – мужчины <30 МЕ/л, женщины <19 МЕ/л.

Существуют две точки зрения на наличие взаимосвязи тяжести заболевания с уровнем виремии. По мнению ряда исследователей, присутствие вируса в организме и уровень вирусной нагрузки не коррелируют со значениями индекса гистологической активности, индекса фиброза или АЛТ [1]. Вместе с тем отмечено, что у больных ХГС пожилого возраста титр РНК HCV значительно выше аналогичного у пациентов молодого возраста [7]. Согласно результатам исследования явные различия между уровнем виремии и возрастом больных ХГС отсутствовали: в первой группе этот показатель составил 5,4 (4,1-5,75), в группе контроля – 5,25 (4,3-6,3) (p=0,29).

В повседневной клинической практике необходимо учитывать, что течение хронической HCV-инфекции у пожилых пациентов имеет определенные особенности. Значительная часть пожилых больных ХГС была инфицирована в юном возрасте. Это означает, что до момента обследования, возможно, прошло несколько десятилетий – время, достаточное для формирования цирроза печени [2]. В итальян-

ском исследовании с участием 392 пациентов, имеющих одно переливание крови в анамнезе, было установлено, что чем старше был человек на момент заражения HCV, тем быстрее развивался цирроз печени [8]. По нашим данным, фиброз ≥3 баллов по шкале METAVIR наблюдался у 46 % пожилых пациентов и у 41,3 % молодых больных (p=0,9).

Увеличенные показатели холестерина выявлены у 45 % пациентов старшей возрастной группы, значения триглицеридов выше 1,7 ммоль/л в 18 % случаев, сниженные величины ЛПВП (ниже 1 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин) у 27 % больных, что было сопоставимо с удельным весом нарушений липидного профиля у более молодых пациентов (43 %, 25 % и 39 % соответственно).

Достоверных различий в частоте сниженного уровня витамина D (36 % и 37 %), и инсулинорезистентности (HOMA-ИР>2,77) (45 % и 54 %) между пожилыми и молодыми больными выявлено не было.

Метаболический синдром чаще наблюдался у молодых пациентов (56 % и 18 % соответственно, p=0,037). Напротив, у пожилых больных чаще регистрировались ИБС (36 % и 10 % соответственно, p=0,031) и гипертоническая болезнь (90 % и 45 % соответственно, p=0,009).

Уровень биохимической активности как в первой, так во второй группе не превышал 3N: 1,1 (0,8-2,65) и 2 (1,1-3,5) соответственно (p=0,525).

При обсуждении проблемы назначения противовирусного лечения пожилым пациентам возникает большое количество вопросов, касающихся определения показаний и противопоказаний к нему, побочных эффектов и терапевтической тактики при наличии сопутствующих заболеваний [2]. В ходе исследований, посвященных изучению терапевтических стратегий при гепатите С, обычно анализировались группы больных в возрасте от 18 до 70 лет. Лица старше 70 лет в исследования не включались, однако однозначных аргументов в пользу отказа от лечения всех пациентов данной возрастной группы не существует [2].

G. Bresci и соавт. [5] сравнивали результаты терапии у пациентов старше и моложе 65 лет. Обе группы получали интерферон альфа-2b по 3 МЕ 3 раза в неделю в течение 6 месяцев. Статистически значимых различий в частоте ответа обнаружено не было (p = 0,85). Согласно проведенному в Японии исследованию [7], ответ на монотерапию интерфероном достигался у 26 % пациентов 60 лет и старше, что существенно не отличалось от результатов для больных моложе 60 лет. D. H. Van Thiel и соавт. [11] проводили лечение 25 HCV-позитивных лиц старше 65 лет с использованием интерферона альфа-2b по 5 МЕ 3 раза в неделю в течение полугода и сравнивали с результатами терапии 25 HCV-позитивных пациентов более молодого возраста (медиана – 44 года). Положительный ответ на терапию составил 32 % и 28 % соответственно. Отмечено также, что тяжесть болезни в обеих группах не различалась.

В нашем исследовании показатели устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пролеченных больных старше 60 лет были сопоставимыми с результатами лечения молодых пациентов и даже превышали их (29 % и 24,0 % соответственно, p=0,88).

Высказывается точка зрения, что распространенность основных побочных эффектов увеличивается с возрастом больных [6]. По нашим данным, побочные эффекты среди молодых и пожилых больных хроническим гепатитом С, проходивших курс терапии интерфероном, достоверно не отличались, что совпадает с ранее полученными результатами [5, 11]. Таким образом, при решении вопроса о назначении противовирусной терапии хронического гепатита С пожилому больному нельзя ориентироваться лишь на его биологический возраст, необходимо четко представлять соотношение возможного вреда, предполагаемой пользы и вероятных последствий отказа от лечения [2].

Выводы

1. Основные антропометрические и лабораторные характеристики пожилых больных хроническим вирусным гепатитом С не отличаются от показателей пациентов в возрастной группе младше 60 лет.

2. ИБС и артериальная гипертензия, чаще регистрируемые у пожилых больных, не являются прямым противопоказанием к назначению противовирусной терапии.

3. Отсутствуют существенные различия в достижении УВО между пожилыми и молодыми пациентов, а необходимость к прерыванию терапии из-за побочных эффектов не зависит от возраста больных.

4. При наличии мотивации к проведению терапии и отсутствии противопоказаний возраст старше 60 лет не является препятствием к назначению противовирусного лечения.

Литература

1. Лакина, Е. И. Вирусная нагрузка и тяжесть заболевания гепатитом С: есть ли связь? / Е. И. Лакина, О. В. Масалова [и др.] // Вирусные гепатиты. – 2001. – № 3 (13). – С. 11-16.
2. Морозова, М. А. Клиническое течение и лечение хронического гепатита С у больных пожилого возраста / М. А. Морозова, М. В. Маевская // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – № 1.
3. Подымова, С. Д. Вирусные гепатиты у пожилых пациентов. Особенности эпидемиологии, клинической картины, профилактики и лечения. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы / С. Д. Поды-

мова, А. Г. Азов // Информационный бюллетень. – 2001. – № 1 (1). – С. 312.
4. Ayse, L. M. Клиническая гастроэнтерология и гепатология / L. M. Ayse, R. MillerRam // Русское издание: официальное издание Института Американской Гастроэнтерологической Ассоциации (АГА). – 2009. – Т. 2, № 5. – С. 358-363.
5. Bresci, G. The use of recombinant interferon alfa-2b in elderly patients with anti-HCV-positive chronic active hepatitis / G. Bresci, L. Del Corso, A. M. Romanelli // J. Am. Geriatr. Soc. – 1993. – Vol. 41. – P. 857-862.
6. Floreani, A. Are elderly patients poor candidates for pegylated interferon plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C? / A. Floreani, E. Minola, I. Carderi // J. Am. Geriatr. Soc. – 2006. – Vol. 54. – P. 549-550.
7. Horiike, N. Interferon therapy for patients more than 60 years of age with chronic hepatitis C / N. Horiike, T. Masumoto, K. Nakanishi // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1995. – Vol. 10. – P. 246-249.
8. Minola, E. Age at infection affects the long term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C / E. Minola, D. Prati, F. Suter // Blood. – 2002. – Vol. 99. – P. 4588-4591.
9. Nousbaum, J. B. Hepatitis C virus Type 1b (II) infection in France and Italy / J. B. Nousbaum, S. Pol, B. Nalpas // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 122. – P. 161-168.
10. Simmonds, P. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients / P. Simmonds, J. Mellor, A. Craxi // J. Hepatol. – 1996. – Vol. 24. – P. 517-524.
11. Van Thiel, D. H. Treatment of hepatitis C virus in elderly persons with interferon alpha / D. H. Van Thiel, L. Friedlander, P. Caraceni // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. – 1995. – Vol. 50. – P. M330-M333.
12. World Health Organization. Hepatitis C. Available: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/. Accessed: December 08, 2007.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ИСХОДЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Е. В. ИВАНОВА, Л. И. ТКАЧЕНКО
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Целью исследования явилась оценка особенностей течения хронического вирусного гепатита С у пожилых, а также эффективности и безопасности противовирусного лечения у пациентов данной возрастной группы. В исследование было включено 20 больных хроническим вирусным гепатитом С старше 60 лет и 185 пациентов младше 60 лет. Выявлено, что основные антропометрические и лабораторные параметры у пожилых и молодых больных хроническим вирусным гепатитом С не различаются. Не обнаружено существенных различий в достижении УВО у пожилых и молодых пациентов, а необходимость к прерыванию терапии из-за развития побочных эффектов была сопоставимой между группами больных.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, пожилые пациенты, исходы противовирусной терапии, устойчивый вирусологический ответ

FEATURES OF COURSE OF DISEASE AND OUTCOMES OF ANTIVIRAL THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

E. V. IVANOVA, L. I. TKACHENKO
Stavropol State Medical University, Stavropol

The aim of the study was to evaluate the characteristics of the clinical course of viral hepatitis type C in the elderly, as well as the efficacy and safety of antiviral treatment in patients of this age group. The study included 20 patients with chronic viral hepatitis type C over 60 years old and 185 patients younger than 60 years. It was revealed that the main anthropometric and laboratory parameters in elderly and young patients with chronic viral hepatitis type C do not differ. There were no significant differences in the achievement of SVR (sustained virological response) in elderly and younger patients, and the need of treatment interruption due to side effects was comparable between the two groups of patients.

Key words: chronic viral hepatitis C, elderly patients, outcomes of antiviral therapy, sustained virologic response

УДК 577.164:576.75:546.41

ВИТАМИН D И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ. СООБЩЕНИЕ 1. МЕТАБОЛИЗМ И КАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

С. В. Долбня [1], В. А. Курьянинова [1,2], Л. М. Абрамская [1], А. Г. Аксёнов [1], Г. С. Анисимов [3], Д. В. Бобрышев [1], А. В. Ягупова [1], С. С. Масальский [1,2], Л. Л. Автандилян [1], Ю. В. Борисова [1], А. Н. Касьянова [1]

[1] ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ставрополь
[2] ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница имени Г.К. Филиппского», Ставрополь
[3] ФГБАОУ ВПО «Северо-Кавказский Федеральный университет», Ставрополь

Профилактика и коррекция нарушений формирования кости и фосфатно-кальциевого гомеостаза является актуальной медицинской и социальной проблемой, с которой сталкиваются врачи различных специальностей, но в первую очередь – педиатры. Наиболее интенсивные процессы роста и минерализации кости происходят в раннем возрасте и в пубертатном периоде.

Выделяют 4 группы факторов, регулирующих процессы костного ремоделирования: кальций-регулирующие гормоны (гормон паращитовидных желез – паратгормон (ПТГ), гормон щитовидной железы – кальцитонин (КТ), активный метаболит витамина D – кальцитриол), другие гормоны (глюкокортикостероиды и половые гормоны, тироксин, соматотропный гормон (СТГ), инсулин), ростовые факторы (инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), инсулиноподобный фактор роста-2 (ИФР-2), ростовой фактор фибробластов (РФФ), трансформирующий фактор роста (ТФР-β), ростовой фактор тромбоцитарного происхождения (РФТП), эпидермальный ростовой фактор (ЭРФ)), местные факторы, продуцируемые самими костными клетками (простагландины, остеокласт-активирующий фактор и др.) [9].

Долбня Светлана Викторовна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89280082660; e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Курьянинова Виктория Александровна, к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89282938069; e-mail: vichkak@mail.ru

Абрамская Людмила Михайловна, аспирант кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89197340435; e-mail: mila-alm@mail.ru

Аксенов Андрей Геннадьевич, студент педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89614990939; e-mail: axeyournow@mail.ru

Анисимов Георгий Сергеевич, к. т. н., руководитель центра технологического биоинжиниринга ФГБАОУ ВПО «Северо-Кавказский Федеральный университет»;
тел.: 89624478425; e-mail: ags88@mail.ru

Бобрышев Дмитрий Викторович, к. м. н., руководитель центра персонализованной медицины ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89624034177; e-mail: bobryshevrg@yandex.ru

Ягупова Анастасия Валерьевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89187570903;
e-mail: yagupova.anastasya@yandex.ru

Масальский Сергей Сергеевич, ассистент кафедры иммунологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89187727825;
e-mail: masalsky@live.com

Автандилян Лиана Леноровна, старший лаборант кафедры иммунологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89887560282;
e-mail: avtliana@yandex.ru

Борисова Юлия Владимировна, старший лаборант кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89624922330;
e-mail: borisova.ula@gmail.com

Касьянова Анна Николаевна, студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89620055693;
e-mail: a.nicolaevnakasjanova@yandex.ru

Начиная с выделения «жирорастворимого фактора роста» Элмером Макколумом в 1913 году, в течение всего XX века изучалась роль витамина D в регуляции фосфатно-кальциевого метаболизма [41].

За последние годы знания о роли витамина D в организме человека существенно расширились, при этом в научном сообществе достигнут консенсус в отношении того, что витамин D не является витамином в классическом понимании этого термина, а представляет собой стероидный прегормон, который с помощью ферментативных процессов последовательно превращается в организме в биологически активные метаболиты, влияющие на различные органы и ткани посредством геномных и негеномных эффектов.

Доказано, что значение витамина-гормона D для организма человека заключается не только в его влиянии на процессы формирования костной системы, но и в разнообразных внекостных (некальциемических) эффектах. Согласно современным представлениям, дефицит витамина D связан с повышенным риском развития сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, острого инфаркта миокарда, различных форм рака, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, снижением иммунной защиты организма и повышением уровня смертности (рис. 1) [1].

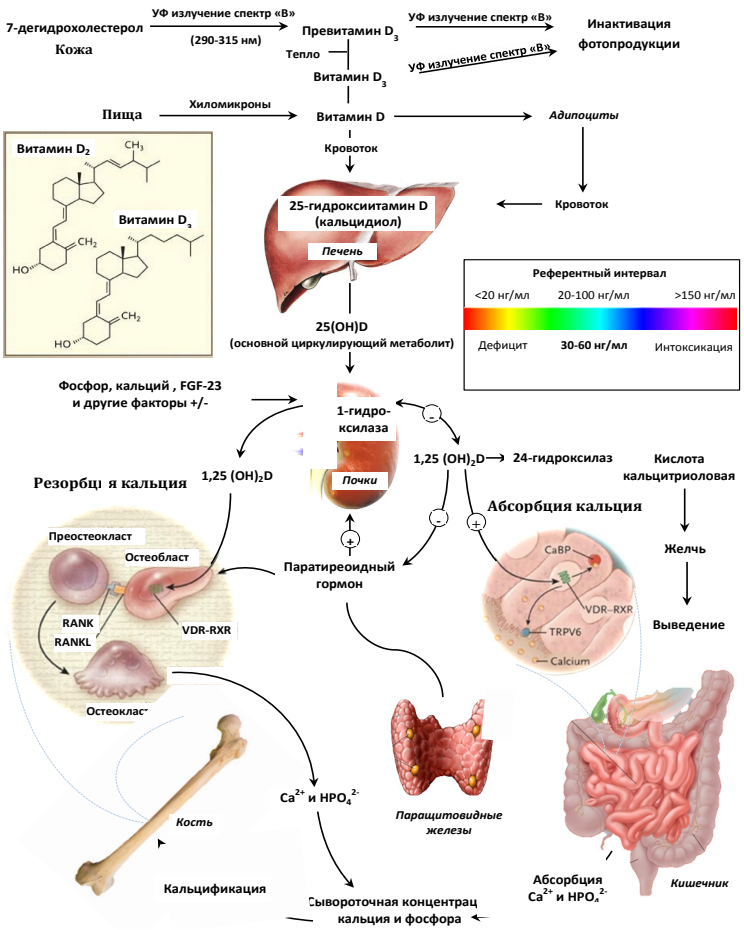


Рис. 1. Метаболизм витамина D в организме человека (адаптировано из [34]).

Проблема дефицита витамина D является одной из наиболее актуальных, поскольку, согласно результатам многочисленных исследований, его недостаточность зарегистрирована у половины населения мира [34]. Именно поэтому растёт интерес к количественной оценке и пониманию механизмов обмена витамина D в организме человека.

ИСТОЧНИКИ ВИТАМИНА D И ЕГО МЕТАБОЛИЗМ

Витамин D существует в двух видах: эргокальциферол (витамин D_2) и холекальциферол (витамин D_3). Оба витамина незначительно отличаются по химической структуре и имеют сходные этапы метаболизма, однако трансформация эргокальциферола в активные формы витамина D происходит медленнее. Витамин D_2 содержится в продуктах растительного происхождения (злаки, хлеб, грибы), холекальциферолом богаты жирная рыба, икра, печень, сливочное масло, яичные желтки.

Всасывание витамина D происходит в основном в двенадцатиперстной и тощей кишке в присутствии желчных кислот. Впоследствии он транспортируется лимфатической системой кишечника в составе хиломикронов [11]. Фотосинтез витамина D в коже осуществляется при воздействии ультрафиолетового излучения спектра «В» (длина волны 290–315 нм). Проникновение УФ-лучей в мальпигиевый и базальный слои эпидермиса кожи обеспечивает превращение 7-дегидрохолестерола в превитамин D_3. В результате теплового воздействия превитамин D_3 метаболизируется в холекальциферол [4, 7]. Стоит подчеркнуть, что не следует переоценивать данный источник обеспечения организма витамином D. При сочетании неблагоприятных факторов (недостаточная интенсивность излучения УФО-В, темный цвет кожи, плохие экологические условия, использование кремов с защитными факторами, гиподинамия и т.д.) синтез витамина D резко снижается.

Все формы витамина D переносятся в кровеносном русле витамин D-связывающим белком (VDBP). Часть витамина D транспортируется в жировую и мышечную ткани, где он фиксируется, представляя собой резервную форму. Основное же его количество переносится в печень, где происходит первый этап трансформации. В купферовских клетках под воздействием мембранных ферментов семейства цитохрома P-450 25-гидроксилазы (CYP3A4), а так же CYP2C9 и CYP2D6 холекальциферол путем гидроксилирования превращается в первый промежуточный мета-

болит – 25-гидроксивитамин D (25(OH)D или кальцидиол) [46].

Второй этап трансформации витамина D осуществляется в проксимальных извитых канальцах почек: из гидроксихолекальциферола, метаболизированного в печени, под действием гидроксилаз (1-α-гидроксилаза (CYP27B1), 24-гидроксилаза (CYP24A1, CYP93E1)) происходит образование гормонально активной формы витамина D – кальцитриола (1,25-дигидроксивитамин D, 1,25$(OH)_2$D) или альтернативного метаболита 24,25$(OH)_2$D [36].

Переносимая белком-транспортёром VDBP активная форма витамина, 1,25-$(OH)_2D_3$, достигает таргетных тканей, клетки которых содержат рецептор витамина D (VDR) (рис. 2).

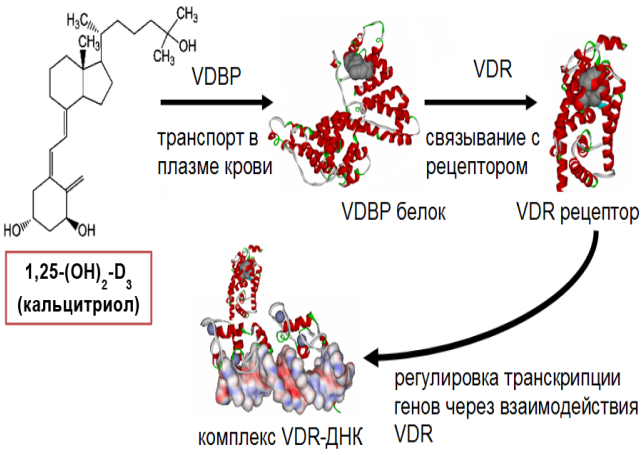


Рис. 2. Молекулярные механизмы воздействия кальцитриола (адаптировано из [10]).

Экспрессия гена рецептора VDR была установлена практически во всех тканях организма человека [44]. Связываясь с VDR, активные формы витамина D вызывают изменение транскрипции на уровне всего генома. В структуре молекулы-рецептора VDR выделяют три важные области (домена): ДНК-связывающий, линкерный (соединительный), витамин-D-связывающий домены. Молекулярные эффекты активированного VDR включают влияние на уровни факторов роста, гормонов, факторов воспаления, белков гомеостаза кальция и на уровень кальциемии [27]. ДНК-связывающие домены VDR и эстрогенов содержат атомы цинка, необходимые для активации транскрипции. Таким образом, при дефиците цинка у конкретных пациентов активность витамина D будет значительно снижена.

Установлено и подтверждено существенное воздействие витамина D на экспрессию более чем 200 генов [48], предполагается, что возможно воздействие на экспрессию более 5000 генов [13]. Рассмотреть все эти гены в рамках настоящего обзора не представляется возможным, в таблице 1 продемонстрированы примеры генов, обеспечивающих характерные биологические эффекты витамина D.

Таблица 1

Примеры генов, регулируемых рецептором витамина D [48]

Ген	Название белка	Функция	VDR
COX1	Циклооксигеназа 1	Синтез простациклина	+
TRPV6	Ионный канал TRPV6	Абсорбция кальция в кишечнике	+
CALB1	Кальбиндин	Транспорт кальция в кровеносное русло	+
OC	Остеокальцин	Минерализация кости, гомеостаз кальция	+
OPN	Остеопонтин	Закрепление клеток на поверхности кости	+/-
REN	Ренин	Регуляция артериального давления	-
CYP7A1	Холестерин гидроксилаза	Синтез желчных кислот	-
CYP24A1	24-гидроксилаза	Деградация 1,25-(OH)2-D3	+
CYP27B1	25(OH)-D3 гидроксилаза	Синтез 1,25-(OH)2-D3	-
HDAC	Гистон деацетилаза	Модуляция роста клеток и апоптоза	+
IGFBP	Связывающий белок инсулин-подобного фактора роста	Усиливает действие инсулин-подобного фактора роста	+
PPARD	Фактор пролиферации пероксисом	Регуляция роста клеток	+

Примечание: «+» – увеличение экспрессии, «-» – уменьшение экспрессии, «+/-» – модуляция экспрессии в зависимости от дополнительных условий.

Среди активируемых рецептором VDR генов, только 7-10 % регулирует экспрессию белков, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора. Результаты физиологических экспериментов, рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), клинических наблюдений показывают, что дефицит витамина D является универсальным фактором риска развития различных мультифакторных заболеваний, при этом следует особо отметить влияние витамина D на уровень липидов крови [42], артериальное давление [45], когнитивные способности человека [16].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ КАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

Витамин D через свои активные метаболиты 1,25$(OH)_2D_3$, 24,25$(OH)_2D_3$ обеспечивает корректную минерализацию кости за счёт регуляции гомеостаза кальция и фосфора. Связываясь с VDR, кальцитриол усиливает абсорбцию кальция и фосфора из желудочно-кишечного тракта и почек.

Трансэпителиальный транспорт кальция является сложным, многостадийным процессом (рис. 3).

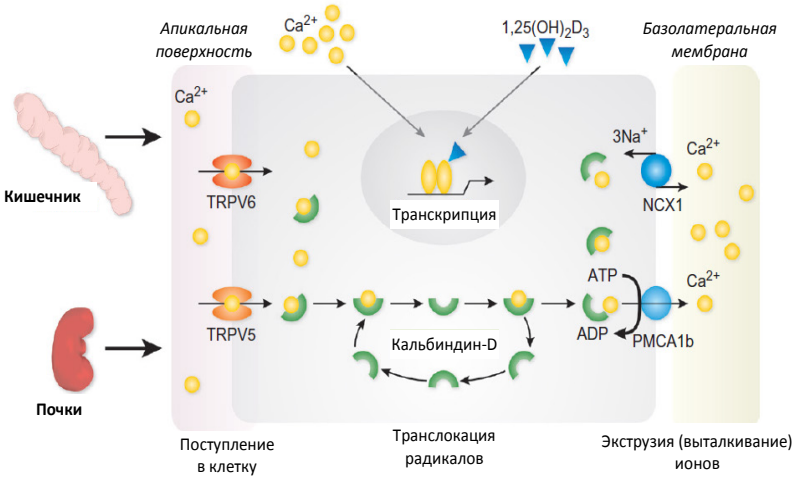


Рис. 3. Транспорт ионов кальция через эпителиальный барьер (адаптировано из [30]).

Проникновение кальция в клетку происходит посредством ионных каналов TRPV5 и TRPV6 [10]. Эти каналы встречаются как в почках, так и в кишечнике, и являются кальций-селективными. Поступление кальция в клетку происходит таким образом, чтобы не изменялась разность потенциалов снаружи и внутри клетки, и при этом осуществлялась транспортировка кальция к базолатеральной мембране. До конца эти механизмы не изучены, но известно, что важнейшую роль в этом играют кальций-связывающие белки кальбиндин D9K и кальбиндин D28K. Они обеспечивают стабильный уровень кальция внутри клетки, являясь транспортёрами кальция внутрь клетки [30, 31, 47]. Выделение кальция из клетки происходит против сильнейшего электрохимического градиента, при помощи белков NCXs и PMCAs. Кальцитриол влияет на ключевые звенья этого процесса: PMCAs, кальбиндины D9K и D28K, TRPV5, TRPV6. Уровень экспрессии этих протеинов стремительно снижается при дефиците витамина D. При этом даже минимальная доза $1,25(OH)_2D_3$ является сильнейшим активатором кальбиндина D9K в кишечнике и TRPV5 [26, 55].

Эффекты витамина D на кость многогранны. Кальцитриол стимулирует экспрессию ТФР-β и ИФР-2, а также повышает плотность рецепторов ИФР-1, что обусловливает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку [3, 54]. Показано также опосредованное влияние D-гормона на остеокласты. Взаимодействуя с VDR на остеобластах, $1,25(OH)_2D$ повышает экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), который, в свою очередь, способствует дифференцировке макрофагов в зрелые остеокласты [8,10, 34]. Остеокласты мобилизуют кальций и фосфор из костной ткани в процессе резорбции.

Синтез минорного активного метаболита витамина D – $24,25(OH)_2D$ имеет важное значение для ускорения заживления микропереломов и формирования микроскопических костных мозолей, что повышает плотность костей [3]. Кальцитриол способен ускорять синтез коллагена I типа, модулировать на уровне ядра экспрессию остеобластических кластерных генов остеокальцина, остеопонтина и щелочной фосфатазы [3, 12, 39]. Остеокальцин и остеопонтин способствуют закреплению остеоцитов на поверхности кости и необходимы для направления потоков кальция в кальциевое депо костной ткани. Уровень остеокальцина считается чувствительным индикатором костеобразования и отражает минеральную плотность кости [12]. Остеопонтин, в свою очередь, вовлечён в синтез и секрецию γ-интерферона и интерлейкинов IL-10 и IL-12 [53].

Обеспечение фосфорно-кальциевого гомеостаза, минерализации и рост костей вместе с $1,25(OH)_2D$ осуществляют ПТГ и КТ.

Сигналом для повышения интенсивности секреции ПТГ является снижение уровня ионизированного кальция в плазме крови и интерстициальной жидкости, связанное с дефицитом витамина D, ограниченным поступлением или потерей ионов кальция через почки. Вторичный гиперпаратиреоз в течение 30-60 минут усиливает поступление кальция в кровоток благодаря усилению резорбции костной ткани, замедлению экскреции кальция с мочой (путём прямой активации резорбции в дистальных канальцах нефрона) и увеличению всасывания кальция в тонкой кишке (опосредована кальцитриолом, синтез которого в почках возрастает под влиянием ПТГ в условиях гипокальциемии) [4, 41]. ПТГ оказывает обратное действие на содержание фосфатов в крови: подавляя канальцевую реабсорбцию, он увеличивает экскрецию фосфатов с мочой, тем самым снижая их уровень в крови. Следует отметить, что ПТГ обеспечивает экстренную регуляцию гомеостаза кальция, тогда как постоянная регуляция происходит под влиянием метаболитов витамина D [4].

Антагонистом ПТГ является КТ, секретируемый С-клетками щитовидной железы и каротидных телец. Под его влиянием снижается реабсорбция кальция в почечных канальцах и усиливаются процессы минерализации костной ткани. Уровень КТ резко возрастает в период повышенной потребности в кальции (во время интенсивного роста, беременности, лактации), когда он в значительной мере тормозит костную резорбцию. Эти периоды усиленного костного обмена всегда характеризуются повышением уровня КТ в сыворотке, который дополнительно к возросшему усвоению кальция в кишечнике повышает его резорбцию из скелета. Последний процесс тормозится именно КТ, причём он направляет действие $1,25(OH)_2D$, главным образом, на клетки

кишечника, где усиливается продукция кальций-связывающих белков. Одновременно D-гормон, взаимодействуя с имеющимися в С-клетках щитовидной железы рецепторами, вызывает подавление транскрипции гена КТ [9].

КОСТНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НИЗКОГО СТАТУСА ВИТАМИНА D

Основными клиническим признаками, обусловленными дефицитом витамина D, являются:

- рахит у детей раннего возраста;
- остеомаляция (размягчение костей) и остеопороз (потеря костной массы) у подростков и взрослых;
- мышечная слабость и, как следствие, увеличенный риск падений и возникновения переломов;
- поражение зубов.

Костный фенотип формируется еще в перинатальном периоде. Недостаточная обеспеченность матери витамином D приводит к его дефициту у плода, который в свою очередь значимо повышает риск нарушения кальций-фосфорного обмена, уменьшения размеров скелета ребенка анте- и постнатально, а также влияет на минеральную костную плотность и повышает риск переломов в трудоспособном возрасте [15].

Младенчество является одним из самых активных периодов роста скелета, потому дефицит витамина D в этом возрасте проявляется яркими симптомами.

При рахите кости становятся мягкими и слабыми, поэтому происходят следующие изменения скелета: замедляется рост, изменяется форма черепа и поздно закрывается большой родничок, запаздывает появление зубов, эмаль которых в большей степени подвержена повреждению кариесом, чем у здоровых детей, формируются искривления позвоночника (кифоз, сколиоз) и деформации грудной клетки, искривляются конечности (прежде всего нижние) и возникает плоскостопие. В результате выраженной остеомаляции формируется плоско-рахитический таз, что особенно актуально для девочек, поскольку такая анатомическая особенность в будущем препятствует родам через естественные родовые пути и ведёт к существенному увеличению родового травматизма [2].

Дети, страдающие рахитом, имеют мышечную слабость, оттого запаздывают в моторном развитии (позднее садятся, встают, ходят) и являются обладателями большого, «лягушачьего живота». Такие дети заметно чаще по сравнению со здоровыми болеют респираторными инфекциями из-за снижения иммунитета, поскольку витамин D принимает активное участие в регуляции процессов адаптивного иммунитета и способствует продукции внутриклеточных антимикробных белков (кателицидина, дефензинов и др.) [2, 5].

Не менее активно рост и развитие скелета происходят на этапе полового созревания. Долгосрочное недостаточное потребление витамина D и кальция в подростковом периоде приводит к развитию остеопороза и повышению риска возникновения переломов в старшем возрасте. За последнее двадцатилетие было проведено более 45 РКИ, выполнены эпидемиологические, проспективные наблюдательные исследования и мета-анализы по изучению влияния витамина D на частоту переломов [17, 40, 52].

Совокупный анализ 11 РКИ с участием 31 000 человек показал, что меньший риск невертебральных переломов наблюдался у лиц с уровнем витамина D более 60 нмоль/л по сравнению с пациентами, у которых 25(OH)D был ниже 30 нмоль/л (риск переломов ниже на 31 %), а снижение риска переломов шейки бедра составило 37 % [18].

Достаточное содержание витамина D, необходимое для нормального метаболизма кальция и фосфата, также имеет огромное значение для формирования и сохранения здоровых зубов. Благодаря витамину D кальций и фосфат накапливаются в зубной эмали и дентине, что в значительной мере обеспечивает рост зубов и твёрдость зубной эмали. Результаты исследования с участием беременных пациенток показали, что дети, у матерей которых выявлены достаточные уровни витамина D во время беременности, в значительно меньшей степени были подвержены риску неполного или нарушенного образования матрицы эмали на стадии эмбрионального развития зубов (гипоплазия эмали) или развития полостного бутылочного кариеса [51].

По мнению специалистов Европейского управления безопасности пищевых продуктов (EFSA), витамин D эффективно поддерживает нормальную мышечную массу. Более того, улучшенный мышечный тонус положительно влияет на плотность костной ткани [28]. Известно, что ионы кальция обеспечивают проницаемость клеточных мембран, сокращение мышечной клетки, а D-гормон через регуляцию метаболизма кальция контролирует акт сокращения и расслабления мышц. Скелетные миоциты экспрессируют рецепторы D-гормона, при этом возрастное ослабление мышечной силы (а соответственно и повышенная склонность к падениям) объясняется как снижением плотности этих рецепторов или их аффинности, так и падением концентрации D-гормона в крови [22].

На примере выполнения пациентами 8-ступенчатого теста H. A. Bischoff-Ferrari и соавт. [21] показали, что уровень 25(OH)D в интервале между 40 и 94 нмоль/л соотносится с лучшими показателями мышечной функции в нижних конечностях. Влияние витамина D на риск падений изучено в крупных мета-анализах. Так, M. H. Murad и соавт. [43] отметили статистически значимое снижение риска падений в 26 РКИ при применении витамина D (отношение шансов 0,85; 95 % доверительный интервал 0,77-0,95), причём этот эффект был более значим у пациентов с дефицитом витамина D [43]. В мета-ана-

лизе 8 РКИ с включением 2426 пациентов продемонстрировано, что у пациентов с содержанием кальцидиола 60 нмоль/л и более относительный риск падений снижается на 23 % [20].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

Ранняя диагностика недостаточности витамина D возможна только при измерении определённых биохимических параметров, поскольку клинические симптомы дефицита в виде рахита, остеомаляции, остеопороза возникают в течение длительного периода времени.

Несмотря на то, что 1,25(OH)$_2$D является биологически активной формой витамина D, он не может рассматриваться как идеальный маркёр статуса витамина D, поскольку имеет короткий период полувыведения (4-6 часов) и нередко его уровень бывает нормальным или даже повышенным вследствие вторичного гиперпаратиреоза, обусловленного дефицитом витамина D [35, 36]. Определение уровня кальцитриола представляется значимым лишь для диагностики ряда наследственных и приобретённых тубулопатий (болезнь Де Тони-Дебре-Фанкони, почечный тубулярный ацидоз, витамин-D-резистентный рахит и др.), а также при хронической болезни почек (ХБП) [5, 11].

Определение уровня кальция крови также не является информативным показателем статуса витамина D в организме, поскольку при дефиците последнего и сопутствующем ему вторичном гиперпаратиреозе уровень кальция довольно долго поддерживается в нормальных границах за счёт мобилизации ионов кальция из костной ткани и повышения выделения фосфора с мочой [33].

Определение концентрации ПТГ служит чувствительно, но косвенной характеристикой статуса витамина D в организме, поскольку у многих людей с недостаточностью витамина D нет заметного увеличения ПТГ [6]. Последний важен для оценки костного метаболизма у пациентов с ХБП и контроля фармакологического лечения остеопороза [50].

Единственным оптимальным метаболитом, который используется для определения статуса витамина D в организме человека, является кальцидиол. Уровень 25(OH)D является суммарным отражением эндогенного образования холекальциферола в коже и его поступления с питанием и имеет оптимальный период полураспада около 2-3 недель [1, 19, 24].

СТАТУС ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ВИТАМИНОМ D: НОРМА, НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ДЕФИЦИТ

Чрезвычайно сложным и до настоящего времени дискутабельным представляется выбор того критического уровня витамина D, который следует поддерживать для оптимального метаболизма костной ткани. В табл. 2 представлены данные последних рекомендаций, опубликованных в Европе [49], Великобритании [29] и США [32].

Таблица 2

Критерии дефицита и недостаточности витамина D с позиций его влияния на костную ткань на основании рекомендации организаций различных стран

Документ	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточная обеспеченность витамином D
Рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF), 2013 г. [49]	< 25 нмоль/л, или < 10 нг/мл	< 50 нмоль/л, или < 20 нг/мл	50–75 нмоль/л, или 20–30 нг/мл. В некоторых случаях и для достижения максимального эффекта > 75 нмоль/л, или > 30 нг/мл
Практические рекомендации Национального общества Великобритании по лечению остеопороза, 2013 г. [29]	< 30 нмоль/л, или < 12 нг/мл	30–50 нмоль/л, или 12–20 нг/мл	> 50 нмоль/л, или > 20 нг/мл
Клинические рекомендации Эндокринологического общества США, 2011 г. [32]	< 50 нмоль/л, или < 20 нг/мл	51–74 нмоль/л, или 21–29 нг/мл	≥ 75 нмоль/л, или ≥ 30 нг/мл

Большинство экспертов в нашей стране, изучающих влияние витамина D на обменные процессы в организме, солидарны с мнением американских коллег. Важнейшим аргументом является подтверждённый в различных исследованиях факт, что крайне чувствительный индикатор гиповитаминоза D и нарушений всасывания кальция, каковым является уровень ПТГ, нормализуется только при уровне кальцидиола сыворотки выше 30 нг/мл или 75 нмоль/л [1, 37]. Уровень витамина D должен быть таковым, при котором блокируется избыточный синтез ПТГ. На основании литературных данных, избыточным считается уровень витамина D в крови выше 150-200 нг/мл. Интоксикация проявляется развитием гиперкальциемии, гиперкальциурии и часто гиперфосфатемии [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существенный прогресс в изучении физиологической роли витамина-гормона D, достигнутый в течение последних трёх десятилетий, демонстрирует универсальный характер влияния этого уникального соединения на разнообразные процессы в организме.

Уникальная роль витамина D в процессах формирования и ремоделирования костной ткани, определяющее влияние на фосфорно-кальциевый обмен и тесная взаимосвязь с эндокринной системой поддержания гомеостаза кальция

позволяет считать его ключевым фактором профилактики остеопороза и обусловленным им осложнений на протяжении всей жизни с младенчества до глубокой старости.

Мониторинг популяционной и индивидуальной обеспеченности витамином D, а в случае необходимости, коррекция его дефицита может в ближайшие десятилетия сыграть существенную позитивную роль в профилактике остеопороза и изменении структуры переломов у детей, подростков и взрослых.

Литература

1. Белая, Ж. Е. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты / Ж. Е. Белая, Л. Я. Рожинская // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 38. – С. 14-29.
2. Дмитриева, Ю. А. Факторы риска и особенности течения рахита у детей раннего возраста в современных условиях / Ю. А. Дмитриева – автореф. дисс… к. м. н. – Москва, 2011. – 25 с.
3. Ершова, О. Б. Кальций и витамин D: всё ли мы о них знаем? / О. Б. Ершова, К. Ю. Белова, А. В. Назарова // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19, № 12. – С. 719-724.
4. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 20-25.
5. Захарова, И. Н. Коррекция недостаточности витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Васильева, Ю. А. Дмитриева, М. В. Мозжухина, Е. А. Евсеева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 3. – С. 38-45.
6. Захарова, И. Н. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, С. В. Яблочкова, Е. А. Евсеева // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Том 13, № 1. – С. 134-140.
7. Захарова, И. Н. Рахит и гиповитаминоз D – новый взгляд на давно существующую проблему: пособие для врачей / И. Н. Захарова, Н. А. Коровина, Т. Э. Боровик, Ю. А. Дмитриева. – М., 2011. – 96 с.
8. Зоткин, Е. Г. Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов / Е. Г. Зоткин, Г. Я. Шварц // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 38. – С. 50-59.
9. Мальцев, С. В. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии / С. В. Мальцев, Н. Н. Архипова, Э. М. Шакирова. – Казань, 2012. – 120 с.
10. Мальцев, С. В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С. В. Мальцев, Г. Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2014. – № 9 (85). – С. 12-18.
11. Новиков, П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей / П. В. Новиков. – М.: Триада-Х, 2006. – 336 с.
12. Пинелис, В. Г. Молекулярные и генетические механизмы формирования остеопороза у детей / В. Г. Пинелис, Е. Е. Тихомиров, Л. А. Щеплягина, А. А. Баранов // Росс. педиатр. журн. – 2005. – № 3. – С. 37-51.
13. Торшин, И. Ю. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии / И. Ю. Торшин, О. А. Громова – МЦНМО. М., 2012. – 768 с.
14. Щеплягина, Л. А. Минерализация костной ткани у детей / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева // Росс. педиатр. журнал. – 2003. – № 3. – С. 16-22.
15. Щеплягина, Л. А. Программирование развития скелета у детей: роль витамина D / Л. А. Щеплягина // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 3. – С. 31-33.
16. Annweiler, C. «Vitamin D and cognition in older adults»: updated international recommendations / C. Annweiler, E. Dursun, F. Feron [et al.] // J. Intern. Med. – 2015. – Vol. 277, № 1. – P. 45-57.
17. Avenell, A. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis / A. Avenell, W. J. Gillespie, L. D. Gillespie, D. L. O'Connell // Cochrane. Database. Syst. Rev. – 2009. – № 2. – CD 000227.
18. Bischoff-Ferrari, H. A. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention / H. A. Bischoff-Ferrari, W. C. Willett, E. J. Orav [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367, № 1. – P. 40-49.
19. Bischoff-Ferrari, H. A. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes / H. A. Bischoff-Ferrari, E. Giovannucci, W. C. Willett [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2006. – Vol. 84, № 1. – P. 18-28.
20. Bischoff-Ferrari, H. A. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. A. Bischoff-Ferrari, B. Dawson-Hughes, H. B. Staehelin [et al.] // B.M.J. – 2009. – Vol. 339. – P. b393.
21. Bischoff-Ferrari, H. A. Higher 25-hydroxyvitamin D concentration are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons > or = 60 y / H. A. Bischoff-Ferrari, T. Dietrich, E. J. Orav [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 80, № 3. – P. 752-758.
22. Bischoff-Ferrari, H. A. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue / H. A. Bischoff-Ferrari, M. Borchers, F. Gudat [et al.] // Histochem. – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 19-24.
23. Bolland, M. J. Vitamin D supplementation and falls: a trial sequential meta-anal-

ysis / M. J. Bolland, A. Grey, G. D. Gamble, I. R. Reid // Lancet Diabet. Endocrinol. – 2014. – Vol. 2, № 7. – P. 573-580.
24. Bouillon, R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications / In: De Groot L. J., Jameson J. L., editors. Endocrinology. – Philadelphia: W. B. Saunders, 2001. – P. 1009-1028.
25. Chung, M. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the US Preventive Services Task Force / M. Chung, J. Lee, T. Terasawa [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 155, № 12. – P. 827-838.
26. Dardenne, O. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D(3)-1(alpha)- hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D-deficiency rickets / O. Dardenne, J. Prud'homme, A. Arabian, F. Glorieux, R. St-Arnaud // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142, № 7. – P. 3135-3141.
27. de Borst, M. H. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? / M. H. de Borst, R. A. de Boer, R. P. Stolk [et al.] // Curr. Drug Targets. – 2011. – Vol. 12, № 1. – P. 97-106.
28. European Food Safety Authority. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and risk of falling / EFSA // EFSA Journal. – 2011. – Vol. 9, № 9: 2382.
29. Francis, R. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management / R. Francis, T. Aspray, W. Fraser [et al.] – The National Osteoporosis Society, 2013. – 28 p.
30. Hoenderop, J. G. Calcium Absorption Across Epithelia / J. G. Hoenderop, B. Nilius, R. J. Bindels // Physiol Rev. – 2005. – Vol. 85, № 1. – P. 373-422.
31. Hoenderop, J. G. Molecular identification of the apical Ca^{2+} channel in 1, 25-dihydroxyvitamin D3-responsive epithelia / J. G. Hoenderop, A. W. van der Kemp, A. Hartog [et al.] // J. Biol. Chem. – 1999. – Vol. 274, № 13. – P. 8375-8378.
32. Holick, M. F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911-1930.
33. Holick, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease / M. F. Holick // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 6, № 80. – P. 1678-1688.
34. Holick, M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357, № 3. – P. 266-281.
35. Holick, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application / M. F. Holick // Ann. Epidemiol. – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 73-78.
36. Holick, M. F. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications / M. F. Holick, M. Garabedian // Primer on the Metabolic Bone diseases and disorders of Mineral Metabolism ed. by M.J. Favus. sixth edition. Chapter 17. – Washington, dc: American society for Bone and Mineral Research, 2006. – P. 129-137.
37. Holick, M. F. Variations in 25-hydroxyvitamin D assay results / M. F. Holick // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 5. – P. 210.
38. Koutkia, P. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement / P. Koutkia, T. C. Chen, M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345, № 1. – P. 66-67.
39. Lau, K. H. W. Treatment of $1,25(OH)_2D_3$(D-hormone) deficiency/resistance with D-hormone and analogs / K. H. W. Lau, D. J. Baylink // Osteologie. – 2001. – Vol. 10, № 1. – P. 28-39.
40. Lips, P. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D / P. Lips, R. Bouillon, N. M. van Schoor [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2010. – Vol. 73, № 3. – P. 277-285.
41. McCollum, E. F. Studies on experimental rickets; and experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition / E. F. McCollum, N. Simmonds, J. E. Becker, P. G. Shipley // J. Biol. Chem. – 1922. – № 53. – P. 293-312.
42. Mikirova, N. A. Vitamin D concentrations, endothelial progenitor cells, and cardiovascular risk factors / N. A. Mikirova, G. Belcaro, J. A. Jackson, N. H. Riordan // Pan. Minerva Med. – 2010. – Vol. 52, № 2, Suppl 1. – P. 81-87.
43. Murad, M. H. The effect of vitamin D on falls. A systematic review and meta-analysis / M. H. Murad, K. B. Elamin, N. O. Abu Elnour [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96, № 10. – P. 2997-3006.
44. Norman, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health / A. W. Norman // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 88, № 2. – P. 491-499.
45. Pilz, S. Role of vitamin D in arterial hypertension / S. Pilz, A. Tomaschitz // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. – 2010. – Vol. 8, № 11. – P. 1599-1608.
46. Prosser, D. E. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D / D. E. Prosser, G. Jones // Trends Biochem. Sci. – 2004. – Vol. 29, № 12. – P. 664-673.
47. Rachez, C. Mechanisms of gene regulation by vitamin D(3) receptor: a network of coactivator interactions / C. Rachez, L. P. Freedman // Gene. – 2000. – Vol. 246, № 1-2. – P. 9-21.
48. Ramagopalan, S. V. A ChIP-seq-defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution / S. V. Ramagopalan, A. Heger, A. J. Berlanga [et al.] // Genome Research. – 2010. – Vol. 20, № 10. – P. 1352-1360.

49. Rizzoli, R. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / R. Rizzoli, S. Boonen, M.-L. Brandi [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. – 2013. – Vol. 29, № 4. P. 305-313.
50. Sahota, O. The relationship between vitamin d and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis / O. Sahota, M. K. Mundey, P. San [et al.] // Bone. – 2004. – Vol. 35, № 1. – P. 312-319.
51. Schroth, R. J. Prenatal Vitamin D and Dental Caries in Infants / R. J. Schroth, C. Lavelle, R. Tate [et al.] // Pediatrics. – 2014. – № 133. – P. e1277-e1284.
52. Scragg, R. Vitamin D and public health: an overview of recent research on common diseases and mortality in adulthood / R. Scragg // Public Health Nutr. – 2011. – Vol. 14, № 9. – P. 1515-1532.
53. Staal, A. Distinct conformations of vitamin D receptor/retinoid X receptor-alpha heterodimers are specified by dinucleotide differences in the vitamin D-responsive elements of the osteocalcin and osteopontin genes / A. Staal, A. J. van Wijnen, J. C. Birkenhäger [et al.] // Mol. Endocrinol. – 1996. – Vol. 10, № 11. – P. 1444-1456.
54. van Driel, M. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites / M. van Driel , H. A. Pols , J. P. van Leeuwen // Curr Pharm Des. – 2004. – Vol. 10, № 21. – P. 2535-2555.
55. Yoshizawa, T. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning / T. Yoshizawa, Y. Handa, Y. Uematsu [et al.] // Nat Genet. – 1997. – Vol.16, № 4. – P. 391-396.

ВИТАМИН D И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ. СООБЩЕНИЕ 1. МЕТАБОЛИЗМ И КАЛЬЦИЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D

С. В. ДОЛБНЯ, В. А. КУРЬЯНИНОВА, Л. М. АБРАМСКАЯ, А. Г. АКСЁНОВ, Г. С. АНИСИМОВ, Д. В. БОБРЫШЕВ, А. В. ЯГУПОВА, С. С. МАСАЛЬСКИЙ, Л. Л. АВТАНДИЛЯН, Ю. В. БОРИСОВА, А. Н. КАСЬЯНОВА

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Городская детская клиническая больница имени Г. К. Филиппского, Ставрополь

Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь

Проблема дефицита и недостаточности витамина D на сегодняшний день является весьма актуальной, поскольку по данным большинства эпидемиологических исследований гиповитаминоз D имеется почти у половины населения мира. Статья посвящена современному взгляду на роль витамина D в организме человека с большим акцентом на его кальциемические эффекты. Подробно представлены молекулярные механизмы обеспечения кальций-фосфорного гомеостаза. Показана роль витамина D в формировании и поддержании состояния костной системы детей и подростков, в предупреждении развития рахита, остеопении, остеопороза и поражения зубов. Уделено внимание методикам определения статуса витамина D.

Ключевые слова: витамин D, костный метаболизм, эффекты метаболизма витамина D, недостаточность витамина D

VITAMIN D AND ITS BIOLOGICAL ROLE IN THE ORGANISM. REPORT 1. METABOLISM AND CALCEMIC EFFECTS OF VITAMIN D

S. V. DOLBNYA, V. A. KURYANINOVA, L. M. ABRAMSKAYA, A. G. AKSYONOV, G. S. ANISIMOV, D. V. BOBRYSHEV, A. V. YAGUPOVA, S. S. MASALSKY, L. L. AVTANDILYAN, YU. V. BORISOVA, A. N. KASYANOVA.

Stavropol State Medical University, Stavropol

City Children's Clinical Hospital named after G. K. Filippsky, Stavropol

North Caucasian Federal University, Stavropol

The problem of the deficit and the insufficiency of vitamin D today is very relevant, since according to the majority of epidemiological studies almost the half of the world's population has D hypovitaminosis. The article is devoted to the modern view of the role of vitamin D in the human body with a greater emphasis on its calcemic effects. The molecular provision mechanisms of calcium-phosphorus homeostasis are presented in detail. The role of vitamin D in the formation and maintenance of bone health of children and adolescents in the prevention of rickets, osteopenia, osteoporosis and dental lesions is shown. Attention is paid to the techniques of determining of the vitamin D status.

Key words: vitamin D, bone metabolism, metabolic effects of vitamin D, insufficiency of vitamin D

УДК 616.411-003.972

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

А. В. Рыбас

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – распространённый вид лейкоза, на его долю приходится около 20 % среди всех лейкозов. С развитием молекулярной онкологии принципиально изменился подход к разработке новых средств противоопухолевой терапии. В клиническую практику за последние 15 лет было внедрено около двух десятков специфических молекулярных ингибиторов, более сотни таргетных препаратов в настоящий момент проходят различные стадии клинических испытаний. Появление препаратов, направленно блокирующих активность опухолевой тирозинкиназы BCR-ABL, изменило прогноз у больных ХМЛ, увеличило выживаемость больных с 3-4 лет до 15 лет и более, привело к полному восстановлению трудоспособности с перспективой отмены терапии у значительной части больных [1-5, 9, 27].

Патогенетически ХМЛ представляет собой клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических стволовых клетках. Уникальная особенность ХМЛ – наличие специфического маркера в опухолевых клетках: транслокация t (9;22) (q34;q11), так называемая *филадельфийская хромосома* (Ph-хромосома) и, соответственно, химерный ген BCR-ABL (рис. 1), продукт которого, белок p210, представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз. Выявление Ph-хромосомы либо гена BCR-ABL является обязательным для установления диагноза ХМЛ (рис. 2) [1, 7, 11].

В течении ХМЛ выделяют 3 фазы, отражающие степень прогрессирования заболевания: хроническую фазу (ХФ), фазу акселерации (ФА), фазу бластной трансформации или бластный криз (БК). Заболевание может быть впервые выявлено на любом этапе заболевания. Цель современной терапии ХМЛ – максимальное подавление Ph'-положительного опухолевого клона. Стандартом лечения в настоящее время является терапия ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы (ИТК). Данные препараты имеют механизм таргетного (целенаправленного) воздействия на BCR-ABL-положительные опухолевые клетки. При этом снижается риск прогрессии заболевания, увеличивается выживаемость пациентов [1].

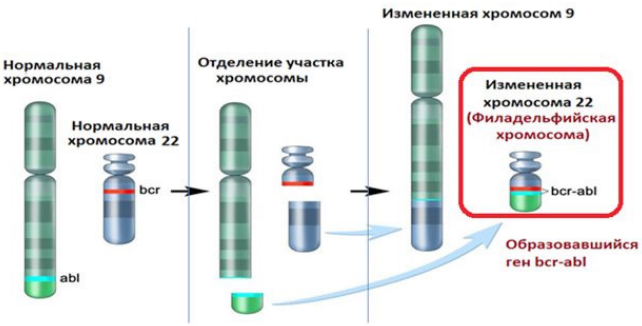


Рис. 1. Транслокация t (9;22) (q34;q11) у больных ХМЛ.

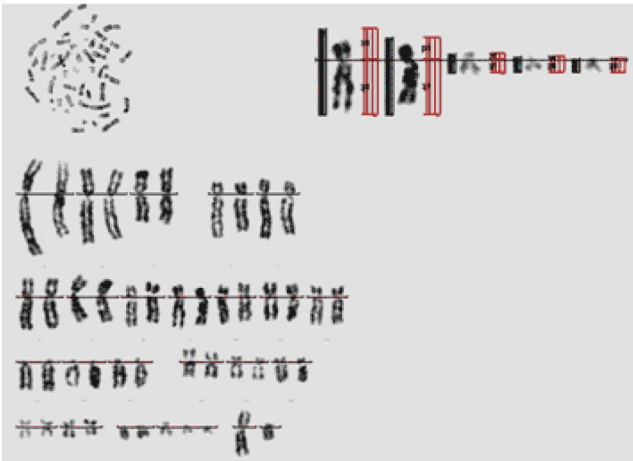


Рис. 2. Кариограмма больного ХМЛ с Ph-хромосомой и рядом дополнительных нарушений – 47, xy, dup(1)(q31;q34),t(9;22)(q34;q11),+der(22)(q-).

Работу по синтезу и изучению иматиниба инициировал японский ученый Сатоши Омура, который впервые выделил стауроспорин из Streptomycetes staurosporeus в 1977 г. С 1991 г. начались работы по изучению дериватов стауроспорина, благодаря которым была доказана их способность ингибировать киназы при раке. В 1993 г. выдающийся химик J. Zimmermann синтезировал вещество CGP-57148 (впоследствии

Рыбас Анна Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89624403967; e-mail: rybasdoc@mail.ru

названное иматиниб) – первый пероральный, мощный и селективный ингибитор киназы, что положило начало дальнейшим работам по клиническим исследованиям иматиниба, которые оказались весьма успешными. В 2000 г. в Италии было запущено рандомизированное исследование IRIS, в котором участвовали 553 пациента, принимавших иматиниб, и 553 пациента, принимавших комбинацию α-интерферона и цитарабина. Спустя 6 лет 66 % пациентов, принимавших иматиниб, продолжали начатую в рамках исследования терапию – беспрецедентный случай в мировой онкологии [11].

Внедрение в клиническую практику ИТК привело к изменению прогноза у больных ХМЛ. Целенаправленное, так называемое «таргетное» воздействие, направленное на блокирование активности BCR-ABL-тирозинкиназы, позволяет значительно уменьшить опухолевою массу. Получение полных цитогенетических ремиссий и персистирование лейкозного клона только в виде минимальной остаточной болезни у большинства пациентов при применении ИТК позволяет радикальным образом повысить эффективность лечения, снизить частоту прогрессии заболевания и существенно увеличить выживаемость больных ХМЛ [2-5, 8-14].

Стандартом терапии первой линии при ХМЛ в настоящее время является иматиниб (Гливек). Однако более чем десятилетний опыт применения иматиниба показал, что даже это высоко специфичное лечение не является одинаково эффективным для всех больных. Резистентность к терапии развивается на различных этапах лечения. Основой развития резистентности могут быть как несоблюдение протокола терапии и необоснованные перерывы в лечении, так и биологически обусловленные механизмы (BCR-ABL-зависимые или независимые), требующие дополнительного пристального внимания [20, 25, 27]. К сожалению, далеко не все механизмы резистентности при ХМЛ могут быть оценены в реальной клинической практике. Вклад некоторых из них до сих пор является не до конца изученным, а полученные данные – противоречивыми [20]. Например, точечные мутации гена BCR-ABL, появление которых отмечено при трансформации изначального «дикого» опухолевого клона у больных ХМЛ в процессе терапии, имеют доказанную клиническую значимость для прогнозирования результатов лечения и возможность выявления с помощью доступных методов [19-21].

В случае неудачи терапии препаратом первой линии иматинибом возможно назначение ИТК второго поколения (ИТК2) – нилотиниба и дазатиниба. На разных стадиях клинических испытаний в настоящее время находятся и другие ИТК – ингибитор BCR-ABL и SRC- киназ – бозутиниб, а также новый «пан-BCR-ABL» ИТК – понатиниб. Эти лекарственные средства также высоко активны, способны подавлять активность мутантных форм BCR-ABL-тирозинкиназы. Как показали результаты международных клинических испытаний, применение ИТК2 дает шанс значительно улучшить прогноз у больных ХМЛ с резистентностью и непереносимостью терапии иматинибом [9, 21, 26]. Необходимость перехода на терапию ИТК2 по жизненным показаниям имеется у 40-45 % пациентов с ХМЛ [12].

Мутации киназного домена гена *BCR-ABL*

Одним из маркеров геномной нестабильности при ХМЛ является наличие точечных мутаций киназного домена гена BCR-ABL. Точечная мутация – это замена одного нуклеотида, вызывающая изменение нуклеотидной последовательности гена. Это событие способно привести к замене отдельных аминокислот при синтезе белка, так как каждая аминокислота кодируется определенной последовательностью (триплетом) нуклеотидов. В некоторых случаях, когда одну и ту же аминокислоту могут кодировать несколько сочетаний нуклеотидов, замены аминокислоты при конечном синтезе белка не происходит (молчащая мутация) и это событие не приводит к значимым последствиям. В других случаях, может произойти образование так называемого «стоп-кодона» и преждевременное окончание синтеза белка (нонсенс-мутация). Третий вариант – изменение последовательности нуклеотидов, в результате которой происходит замена аминокислоты (миссенс-мутация) (рис. 3) [12, 23, 27].

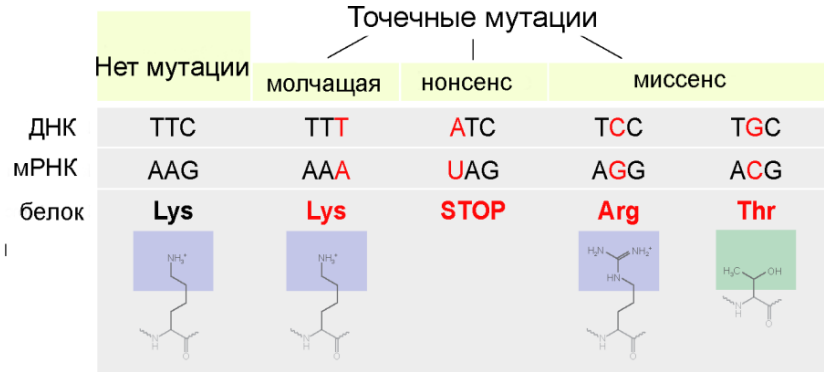


Рис. 3. Виды точечных мутаций у больных ХМЛ.

Характеристика и принципы выбора ИТК

Лечение ХМЛ препаратами ИТК коренным образом изменили прогноз этого ранее фатального заболевания, улучшив общую выживаемость в несколько раз и сделав возможной перспективу максимально полного подавления остаточного лейкозного клона. В настоящее время ИТК являются основным средством терапии ХМЛ и должны назначаться всем впервые выявленным больным.

Механизм действия ИТК обусловлен блокадой АТФ-связывающего кармана молекулы BCR-ABL, что лишает белок BCR-ABL тирозин-киназной активности, дающей опухолевым клеткам пролиферативное преимущество. При постоянном воздействии ИТК происходит редукция опухолевого клона и восстановление нормального гемопоэза. Терапия ИТК первой и второй линии должна быть выбрана с учетом наибольшей эффективности и наименьшего риска побочных явлений. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) должна быть обязательно рассмотрена для больных ХМЛ с высокой группой риска прогрессии, у больных с неудачей терапии первой линии, а также в продвинутых фазах ХМЛ. Ранняя оценка ответа на лечение, предупреждение развития резистентности и быстрое переключение на максимально эффективную терапию при отсутствии оптимального ответа должны быть основными принципами современной терапии ХМЛ.

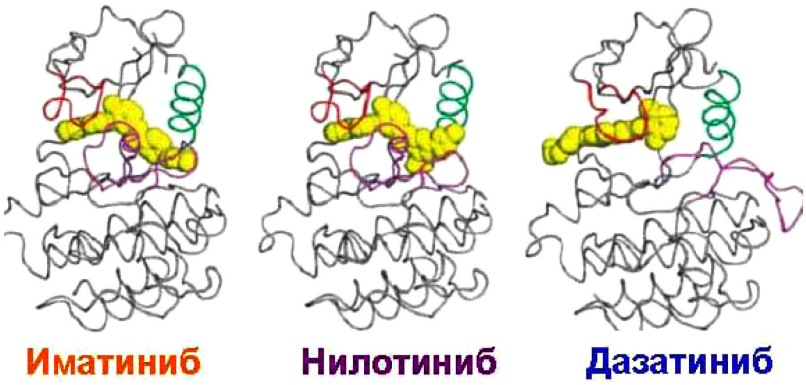


Рис. 4. Схематическое изображение пространственного взаимодействия иматиниба, нилотиниба и дазатиниба с BCR-ABL-тирозинкиназой.

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы три лекарственных препарата из группы ИТК для лечения ХМЛ: иматиниб, нилотиниб, дазатиниб. Иматиниб – ингибитор тирозинкиназ с селективностью в отношении BCR-ABL тирозинкиназы, также способен ингибировать C-KIT, PDGFR-киназную активность. Выпускается в виде таблеток по 50 мг, 100 мг и 400 мг, капсул по 50 и 100 мг (Гливек), капсул по 50 и 100 мг (Филахромин), таблеток по 100 мг и 400 мг (Генфатиниб), таблеток по 100 и 400 мг (Имаглив), капсул по 50 и 100 мг (Иматиб), капсул по 100 и 400 мг (Иматиниб-Тева), капсул по 50, 100, 200 и 400 мг (Неопакс). Режим приема иматиниба – ежедневно, длительно, начальная доза не зависит от пола, массы тела, роста, расы пациента и составляет 400 мг в сутки для больных ХМЛ в ХФ и 600 мг в сутки для ФА и БК у взрослых [1, 4].

Применение ИТК2 в качестве второй линии терапии ХМЛ оказалось эффективным как при непереносимости, так и при резистентности к иматинибу. По результатам исследования нилотиниба у пациентов в ХФ ХМЛ при резистентности или непереносимости иматиниба цитогенетический ответ был достигнут у 59 % больных, при этом полный цитогенетический ответ (ПЦО) наблюдался у 44 % пациентов [26]. Применение дазатиниба во второй линии терапии у больных в ХФ ХМЛ при непереносимости или резистентности к иматинибу позволило добиться БЦО у 59 % больных, при этом у 49 % больных цитогенетический ответ был полным. Использование дазатиниба в ФА и БК позволило достичь БЦО у 25 % больных. На рис. 4 представлено схематическое изображение пространственного взаимодействия иматиниба, нилотиниба и дазатиниба с BCR-ABL-тирозинкиназой.

Цитогенетический ответ является стандартным методом оценки минимальной остаточной болезни и определяется по содержанию Ph-положительных клеток в пунктате костного мозга. При этом выделяют следующие уровни цитогенетического ответа: полный, частичный, малый и его отсутствие (табл.).

Таблица

Цитогенетический ответ у больных ХМЛ на терапию ИТК

Цитогенетический ответ	% Ph-положительных клеток в пунктате костного мозга
полный	0 % Ph-позитивных метафаз
частичный	1-34 % Ph-позитивных метафаз
малый	35-90 % Ph-позитивных метафаз
цитогенетический ответ отсутствует	91-100 % Ph-позитивных метафаз

Полным молекулярным ответом (ПМО) считают случаи, когда BCR-ABL-транскрипт выявить не удается. Негативные результаты подтверждают с помощью качественной реакции ПЦР.

Большой молекулярный ответ (БМО) – это снижение уровня BCR-ABL на 3 логарифма и более по сравнению со стандартизированным уровнем экспрессии BCR-ABL транскрипта до начала терапии.

В настоящее время терапия ИТК проводится в непрерывном режиме, в течение всей жизни пациента. Важной целью лечения при ХМЛ является не только увеличение общей и безрецидивной выживаемости (эти цели уже достигнуты), но и возможность увеличения доли пациентов с максимальным подавлением опухолевого клона, достигающих не только БМО, но и стабильного ПМО. Четких показаний к безопасному прекращению терапии ИТК не установлено. Этот вопрос является предметом исследований, проводимых у больных ХМЛ длительным и стабильным ПМО [19-23].

Мутация T315I

На сегодняшний день мутация T315I является единственной, при которой лейкозные клетки не восприимчивы к терапии иматинибом, нилотини-

бом, дазатинибом, бозутинибом. Мутация T315I, или замена аминокислоты треонина на изолейцин в положении 315 функциональной части киназного домена ABL, приводит к нарушению пространственного связывания с ИТК и потере связывающих ИТК водородных связей. Кроме пространственной преграды, при выявлении T315I отмечено воздействие на SH3 домен, что приводит к устранению активности самоингибирующих механизмов регуляции [29].

У больных ХМЛ, резистентных ко всем ИТК, данная мутация встречается наиболее часто (30 %). По данным различных авторов риск прогрессии в продвинутые фазы у больных с мутацией T315I не выше, чем у резистентных больных без данной мутации. По-видимому, это обусловлено относительно слабой киназной активностью клеток с мутацией T315I. Однако нужно иметь в виду, что персистирование клеток с мутантным BCR-ABL само по себе является фактором геномной нестабильности и у резистентных больных закономерно приводит к прогрессии в продвинутые фазы болезни.

До последнего времени единственной эффективной терапией для больных с мутацией T315I считалась аллогенная трансплантация гемопоэтических кроветворных стволовых клеток (алло-ТГСК). При отсутствии возможности выполнения алло-ТКМ пациентам с T315I, получавшим терапию ИТК, эта терапия, в первую очередь, должна быть прекращена, чтобы остановить селекцию резистентного клона с заведомым отсутствием чувствительности. Вариантами сдерживающего лечения, с целью контроля клинических проявлений и предупреждения прогрессии ХМЛ, для таких больных могут быть подходы, которые использовались в эру до ИТК, а именно циторедуктивная и цитостатическая терапия, интерферонотерапия, с учетом фазы болезни и клинического течения [30].

Рекомендации по выбору терапии у больных ХМЛ, резистентных к лечению иматинибом с учетом мутационного статуса

В соответствии с существующими на сегодняшний день данными исследований, касающихся мутаций киназного домена BCR-ABL, а также имеющихся возможностей терапии ХМЛ, возможно рекомендовать следующий подход у больных с резистентностью к иматинибу: при выявлении мутаций F317L/V/I/C, T315A, V299L предпочтительней терапия нилотинибом; при выявлении мутаций Y253H, E255K/V, F359V/C предпочтительней терапия дазатинибом.

Абсолютное противопоказание к терапии всеми ИТК (иматиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб) – мутация T315I. При выявлении данной мутации рекомендовано решение вопроса о поиске HLA-идентичного донора и выполнении алло-ТГСК [29].

В качестве альтернативного лечения при невозможности проведения алло-ТГСК возможна терапия гидроксимочевиной, курсы малых доз цитозара, курсы полихимиотерапии, интерферонотерапия, экспериментальная терапия.

Таким образом, ген BCR-ABL играет ключевую роль в патогенезе ХМЛ: активирует каскад сигнальных путей и меняет молекулярный гомеостаз, что приводит к развитию нерегулируемой клеточной пролиферации и снижению апоптоза. Геномная нестабильность и развитие мутаций киназного домена BCR-ABL является важным механизмом резистентности при ХМЛ. В настоящее время наличие мутаций можно реально оценивать и мониторировать методом прямого ДНК секвенирования. Однако очевидно, что BCR-ABL-зависимая тирозинкиназа имеет взаимодействие с множеством других клеточных и генетических событий, которые с течением времени накапливаются и приводят к прогрессии заболевания до бластного криза. Вклад BCR-ABL-зависимых и независимых механизмов резистентности у каждого конкретного пациента трудно оценить в рутинной клинической практике. Объяснить случаи резистентного течения ХМЛ только присутствием каких-либо мутантных клонов недостаточно, поэтому данные мутационного статуса у больных ХМЛ должны обязательно интерпретироваться в клиническом контексте.

Лучшее понимание механизмов, лежащих в основе резистентности при ХМЛ, дальнейшее накопление экспериментального и клинического опыта может помочь в развитии дальнейших стратегий терапии у больных ХМЛ.

Литература

1. Абдулкадыров, К. М. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. / К. М. Абдулкадыров, А. Г. Туркина, Н. Д. Хорошко. – СПб., 2013. – 80 с.
2. Аксенова, Е. В. Молекулярный мониторинг у пациентов с хроническим миелолейкозом: корреляция с цитогенетическим ответом, прогностическое значение, оценка ответа на терапии / Е. В. Аксенова, А. А. Крутов, И. Н. Солдатова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 151-159.
3. Домрачева, Е. В. Роль цитогенетических исследований при лечении хронического миелолейкоза ингибиторами тирозинкиназ / Е. В. Домрачева, Е. А. Аксенова // Гематол. трансфузиол. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 25-28.
4. Зарицкий, А. Ю. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миелолейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России / А. Ю. Зарицкий, О. Ю. Виноградова, С. С. Лория [и др.] // Тер. архив. – 2007. – № 8. – С. 17-22.
5. Куцев, С. И. Значение анализа мутаций гена BCR-ABL в оптимизации таргет-

ной терапии хронического миелолейкоза / С. И. Куцев, М. В. Вельченко // Клин. онкогематол. – 2008. – № 1(3). – С.190-199.
6. Мартынкевич, И. С. Дополнительные хромосомные аберрации у больных хроническим миелолейкозом / И. С. Мартынкевич, Л. С. Мартыненко, М. П. Иванова [и др.] // Гематол. трансфузиол. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 28-35.
7. Мисюрин, А. В. Молекулярная диагностика хронического миелолейкоза / А. В. Мисюрин, Е. В. Аксенова, А. А. Крутов [и др.] // Гематол. трансфузиол. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 35-40.
8. Baccarani, M. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European Leukemia Net / M. Baccarani, J. Cortes, F. Pane [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, № 35. – P. 6041-6051.
9. Baccarani, M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / M. Baccarani, S. Pileri, J. L. Steegmann, M. Muller [et al.] // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 23, Suppl. 7. – P. 72-77.
10. Branford, S. Chronic myeloid leukemia: molecular monitoring in clinical practice // Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2007. – P. 376-383.
11. Cortes, J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia / J. Cortes // Hematol. Oncol. Clin. N. Am. – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 569-584.
12. Cortes, J. Highsensitivity detection of BCRABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy / J. Cortes, D. W. Kim, J. Pinilla [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 6. – P. 2128-2137.
13. Deininger, M. W. Detection of ABL kinase domain mutations with denaturing high-performance liquid chromatography / M. W. Deininger, L. McGreevey, S. Willis [et al.] // Leukemia. – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 864-871.
14. Hudges, T. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase / T. Hudges, G. Saglio, S. Branford [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009 . – Vol. 25. – P. 4204-4210.
15. Hasford, J. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. / J. Hasford, M. Baccarani, V. Hoffmann [et al.] // Blood. – 2011. – Vol. 118, № 3. – P. 686-692.
16. Hochhaus, A. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy / A. Hochhaus, H. M. Kantarjian, M. Baccarani [et al.] / Blood. – 2007. – Vol. 109, № 6. – P. 2303-2309.
17. Hochhaus, A. Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy / A. Hochhaus, S. Kreil, A. S. Corbin [et al.] // Leukemia. – 2002. – Vol. 16, № 11. – P. 2190-2196.
18. Kurzrock, R. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics / R. Kurzrock // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 138. – P. 819-830.
19. Nagar, B. Crystal structures of the kinase domain of c-Abl in complex with the small molecule inhibitors PD173955 and imatinib (STI-571) / B. Nagar, W. G. Bornmann, P. Pellicena [et al.] // Cancer Res. – 2002. – Vol. 62, № 15. – P. 4236-4243.
20. Quintas-Cardama, A. Mechanisms of Primary and Secondary Resistance to Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia / A. Quintas-Cardama, H. Kantarjian, J. Cortes // Cancer. Control. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P.122-131.
21. Redaelli, S. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants / S. Redaelli, R. Piazza, R. Rostagno [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 2. – P. 469-471.
22. Roche-Lestienne, C. Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment / C. Roche-Lestienne, V. Soenen-Cornu, N. Grardel-Duflos [et al.] // Blood. – 2008. – Vol. 100. – P. 1014-1018.
23. Soverini, S. Contribution of ABL Kinase Domain Mutations to Imatinib Resistance in Different Subsets of Philadelphia-Positive Patients: By the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia / S. Soverini, S. Colarossi, A. Gnan [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2006. – Vol. 12, № 24. – P. 7374-7379.
24. Soverini, S. Choosing the best second-line tyrosine kinase inhibitor in imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients harboring Bcr-Abl kinase domain mutations: how reliable is the IC50? / S. Soverini, G. Rosti [et al.] // Oncologist. – 2011. – Vol. 16. – P. 868-876.
25. Soverini, S. Resistance to dasatinib in Philadelphiapositive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain / S. Soverini // Haematol. – 2007. – Vol. 92, № 3. – P. 401-404.
26. Soverini, S. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second or third-line tyrosine kinase inhibitors / S. Soverini, A. Gnani, S. Colarossi [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 10. – P. 345-348.
27. Soverini, S. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net / S. Soverini, A. Hochhaus // Blood. – 2011. – Vol. 8, № 5. – P. 1208-1215.

28. Skaggs, B. J. Phosphorylation of the ATPbinding loop directs oncogenicity of drug-resistant BCR-ABL mutants / B. J. Skaggs, M. E. Gorre, A. Ryvkin [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2006. – Vol. 103. – P.19466-19471.
29. O'Hare, T. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance / T. O'Hare, W. C. Shakespeare, X. Zhu [et al.] // Cancer Cell. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 401-142.
30. Willis, S. G. High sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naive patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy / S. G. Willis, T. Lange, S. Demehri [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 6. – P. 2128-2137.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

А. В. РЫБАС
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В обзоре представлен анализ данных литературы по проблемам патогенеза и лечения хронического миелолейкоза. Внедрение в течение последнего десятилетия в клиническую практику препаратов, направленно блокирующих активность опухолевой тирозинкиназы BCR-ABL, изменило прогноз, увеличило выживаемость больных с 3-4 лет до 15 лет и более, привело к полному восстановлению трудоспособности с перспективой отмены терапии у значительной части пациентов.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб

TARGETED THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

A. V. RYBAS
Stavropol State Medical University, Stavropol

The review presents an analysis of the literature on the problems of pathogenesis and chronic myeloid leukemia treatment. The introduction during the last decade in clinical practice drugs which block the activity of a tumor tyrosine kinase BCR-ABL, has changed the prognosis, increased survival of patients from 3-4 years to 15 years or more, led to the full restoration of ability to work with the prospect of the therapy abolition in a significant proportion of patients.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib

УДК 616.3:637.127.2-053.2

ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

А. В. Иванова[1], В. А. Курьянинова[1,2], А. В. Ягупова[1], С. В. Долбня[1], Л. С. Алавердян[1]

[1] ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь
[2] ГБУЗ СК «Городская детская клиническая больница имени Г. К. Филиппского», Ставрополь

Иванова Алла Викторовна, аспирант кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89298380408; e-mail: Ivanova1907@list.ru

Курьянинова Виктория Александровна, к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89282938069; e-mail: vichkak@mail.ru

Ягупова Анастасия Валерьевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89187570903;
e-mail: yagupova.anastasya@yandex.ru

Долбня Светлана Викторовна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89280082660;
e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Алавердян Лилит Самвеловна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89283443549;
e-mail: samvelovnaa@mail.ru

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ФН ЖКТ) занимают значительное место в структуре патологии органов пищеварения [4, 32, 33, 34]. Причем, по данным многих исследований именно на функциональные нарушения приходится до 90 % всей патологии ЖКТ. Анализируя публикации последних лет, можно отметить, что исследования по данной проблеме растут в геометрической прогрессии из года в год [4, 5, 16].

Согласно общепринятому определению к функциональным нарушениям относят те состояния, при которых не удается обнаружить морфологических, генетических, метаболических и иных изменений, объясняющих наблюдающиеся клинические симптомы [26, 27, 32].

Следует сказать, что на сегодняшний день интерес зарубежных исследователей и клиницистов к данной проблеме у детей неуклонно возрастает. Примером тому может служить создание Римским координационным комитетом II рабочей педиатрической группы по разработкам критериев диагностики и лечения ФН ЖКТ у детей в 1999 г. Исследователи расценили данные критерии несовершенными, в связи с чем в 2006 г. на III съезде в Риме были разработаны и усовершенствованы т.н. Римские критерии III. В частности, ФН ЖКТ у детей были разделены на 2 возрастные группы: ФН у младенцев и детей раннего возраста и ФН у детей школьного возраста и подростков [33, 34].

В соответствии с современной классификацией, используемой как в отечественной, так и в зарубежной практике, правомочными можно считать следующие варианты ФН ЖКТ у детей раннего возраста: срыгивание, руминация, циклическая рвота, кишечная (младенческая) колика, функциональная диарея, дисхезия, функциональный запор [26, 27, 33, 34].

В педиатрической практике диагноз ФН ЖКТ, как нозологической единицы, до настоящего времени ставится с немалыми затруднениями. Это связано с тем, что научный взгляд на ФН ЖКТ, как на вполне самостоятельную группу патологических состояний в мире формируется лишь последние 20 лет, в широкой практике отсутствует единый подход к клинической диагностике, а согласно традициям отечественного здравоохранения многие состояния, особенно полиэтиологичные, в рутинной практике недооцениваются или интерпретируются с позиций т.н. «дисбактериоза кишечника» [6, 7, 8].

В силу перечисленных причин эпидемиология ФН ЖКТ у детей достоверно не выяснена на сегодняшний день и требует дальнейшего изучения [8, 33]. Особого внимания заслуживают период новорождённости и первый год жизни, как наиболее значимые и стартовые периоды для определения здоровья ребёнка в будущем. По данным ряда авторов, на долю ФН ЖКТ приходится 30-90 % всей патологии пищеварительного тракта у детей первого года жизни (кишечная колика, запоры, диарея, младенческая дисхезия) [4, 15, 21, 27].

Патофизиологические механизмы развития ФН ЖКТ в настоящее время являются предметом научной дискуссии. Основными причинами возникновения данных состояний у детей грудного возраста являются морфофункциональная незрелость ребёнка к сроку гестации, дисфункция центральной и вегетативной регуляции, т.н. «поздний старт» ферментативной системы, особенности становления микрофлоры кишечника [3, 8, 16]. Все эти аспекты патогенеза в различных комбинациях присутствуют у большинства пациентов, поэтому существенно разнятся диагностические и лечебные подходы к терапии ФН ЖКТ [11, 12, 13].

У детей грудного возраста, особенно первых 6 месяцев жизни, наиболее часто встречаются такие состояния, как срыгивания, кишечные колики и функциональные запоры [8, 12, 13].

Поскольку причины, приводящие к функциональным нарушениям, оказывают влияние на различные процессы в ЖКТ, сочетание симптомов у одного ребёнка представляется вполне закономерным. Доказано, что после перенесённой гипоксии могут возникнуть вегето-висцеральные нарушения с изменением моторики по гипер- или гипотоническому типу и нарушения активности регуляторных пептидов, приводящие одновременно к срыгиваниям (в результате спазма или зияния сфинктеров), коликам (нарушения моторики ЖКТ при повышенном газообразовании) и запорам (гипотоническим или вследствие спазма кишки). Клиническую картину усугубляют симптомы, связанные с нарушением переваривания нутриентов, обусловленным снижением ферментативной активности пораженного энтероцита, и приводящие к вторичному изменению кишечной микробиоты [15, 16].

Причины ФН ЖКТ можно разделить на две группы: связанные с матерью и связанные с ребёнком. К первой группе причин относятся:

- отягощенный акушерский анамнез;
- эмоциональная лабильность женщины и стрессовая обстановка в семье;
- погрешности в питании у кормящей матери;
- нарушение техники кормления и перекорм при естественном и искусственном вскармливании;
- неправильное разведение молочных смесей;
- курение женщины.

Причины, связанные с ребёнком, заключаются в:

- анатомической и функциональной незрелости органов пищеварения (короткий брюшной отдел пищевода, недостаточность сфинктеров, пониженная ферментативная активность, нескоординированная работа отделов ЖКТ и др.);
- нарушении регуляции работы ЖКТ вследствие незрелости центральной и периферической нервной системы (кишечника);
- особенностях формирования кишечной микробиоты;
- становлении ритма сон/бодрствование.

Наиболее частыми и серьёзными причина-

ми, приводящими к возникновению срыгиваний, колик и нарушений характера стула, являются перенесённая гипоксия, транзиторная лактазная недостаточность (ЛН) и гастроинтестинальная форма пищевой аллергии (ПА). Нередко в той или иной степени выраженности они наблюдаются у одного ребёнка, поскольку последствиями гипоксии являются снижение активности ферментов и повышение проницаемости тонкой кишки [14, 17, 25].

Одним из наиболее частых ФН ЖКТ у детей грудного возраста являются младенческие кишечные колики (МКК) – это эпизоды болезненного плача и беспокойства ребёнка, которые занимают не менее 3 часов в день, возникают не реже 3 раз в неделю. Обычно их дебют приходится на 2-3 неделю жизни, интенсивность достигает кульминации на втором месяце, постепенно исчезая после 3-4 месяцев. Наиболее типичное время для кишечных колик – вечерние часы. Приступы плача возникают и заканчиваются внезапно, без каких-либо внешних провоцирующих причин [16, 20].

Частота кишечных колик, по разным данным, составляет от 20 % до 70 % [12, 20]. Несмотря на длительный период изучения, этиология МКК остаётся не вполне ясной. Для МКК характерен резкий болезненный плач, сопровождающийся покраснением лица, ребенок принимает вынужденное положение, прижав ножки к животу, возникают трудности с отхождением газов и стула. Заметное облегчение наступает после дефекации [21, 27].

Эпизоды кишечных колик вызывают серьёзное беспокойство родителей, даже если аппетит ребенка не нарушен, он имеет нормальные показатели весовой кривой, хорошо растет и развивается. Кишечные колики практически с одинаковой частотой встречаются как на естественном, так и на искусственном вскармливании. Отмечено, что чем меньше масса тела при рождении и гестационный возраст ребенка, тем выше риск развития данного состояния [4, 16, 27].

В последние годы большое внимание уделяется роли микрофлоры кишечника в возникновении колик. Так, у детей с данными функциональными расстройствами выявляются изменения состава кишечной микробиоты, характеризующиеся увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов и снижением защитной флоры – бифидо- и особенно лактобактерий [38, 40]. Повышенный рост протеолитической анаэробной микрофлоры сопровождается продукцией газов, обладающих потенциальной цитотоксичностью. У детей с выраженными МКК нередко повышается уровень воспалительного белка – фекального кальпротектина (ФКП) [35, 38].

Функциональные запоры относятся к числу распространенных нарушений функции кишечника и выявляются у 20-35 % детей первого года жизни [13, 23]. Под запорами понимают увеличение интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой более 36 часов и/или систематически неполное опорожнение кишечника [7, 13, 16].

Частота стула у детей считается нормальной, если в возрасте от 0 до 4 месяцев происходит от 7 до 1 акта дефекации в сутки, от 4 месяцев до 2 лет от 3 до 1 опорожнения кишечника [24, 27].

К расстройствам дефекации у младенцев также относятся дисхезия – болезненная дефекация, обусловленная диссинергией мышц дна малого таза, и функциональная задержка стула, для которой характерно увеличение интервалов между актами дефекации, сочетающихся с калом мягкой консистенции, большого диаметра и объема.

В механизме развития запоров у грудных детей велика роль дискинезии толстой кишки. Наиболее частой причиной возникновения запоров у детей первого года жизни являются алиментарные нарушения.

Из-за отсутствия объективных жалоб, повышенной тревожности родителей и самостоятельного лечения зачастую не правильно трактуется гастроинтестинальная патология [23, 29]. Среди практических врачей в последнее время довольно распространенной стала диагностика у детей ранней возрастной группы симптомокомплекса транзиторной лактазной недостаточности, дисбактериоза кишечника, определяя тем самым дальнейшее ведение и наблюдение больного.

Лактазная недостаточность (ЛН) играет одну из главных ролей в генезе ФН ЖКТ, так как является наиболее часто встречающимся вариантом синдрома мальабсорбции у детей [9, 10]. По данным российских исследователей, она ответственна за 70 % длительных диарей у детей грудного возраста [30]. В то же время диагноз ЛН, к сожалению, не всегда устанавливается своевременно, нередко копрологическое и микробиологическое исследование интерпретируется лишь с позиций дисбиоза кишечника, что приводит к неправильной лечебной тактике.

Нами рассматриваются патогенез, клиника, диагностика и современные подходы к терапии ЛН у детей раннего возраста [1, 2, 14].

С пищей в организм поступают главным образом дисахариды и олигосахариды [2, 9]. Расщепление последних начинается в полости рта под действием ос-амилазы слюны, продолжается в двенадцатиперстной кишке с участием панкреатической амилазы, а все дисахариды расщепляются в тонком кишечнике. В его слизистой оболочке содержится пять тонкокишечных дисахаридаз – лактаза, сахараза, мальтаза, изомальтаза и трегалаза, причём сахараза и изомальтаза объединены в одну молекулу с двумя активными центрами – по одному для каждого фермента [9, 10].

Основной функцией трегалазы является расщепление углеводов, содержащихся в грибах. В кишечнике человека отсутствуют дисахаридазы раффиназа и стахеаза, которые расщепляют углеводы, содержащиеся в бобовых, поэтому употребление в пищу большого количества го-

роха, фасоли или бобов приводит к развитию так называемого «бобового синдрома».

Активность всех дисахаридаз сосредоточена в пристеночном слое слизи щеточной каемки эпителия тонкой кишки. Лактаза расщепляет лактозу на глюкозу и галактозу, сахараза – сахарозу на глюкозу и фруктозу, мальтаза и изомальтаза принимают участие в расщеплении олигосахаридов [10, 14].

Продукты переваривания углеводов всасываются из тощей кишки в кровь портальной венозной системы в форме моносахаридов, главным образом, гексоз (глюкозы, фруктозы, маннозы, галактозы) и пентоз. Олигосахариды – соединения, образующиеся из крахмала и дающие при гидролизе 3-10 моносахаридов и дисахариды (мальтоза, сахароза, лактоза), гидролизируются до моносахаридов соответствующими ферментами. Всасывание моносахаридов может осуществляться с помощью двух механизмов: активного транспорта против градиента концентрации (глюкоза, галактоза) и простой диффузией (фруктоза) [25, 26].

Под ЛН понимают сниженную активность кишечной лактазы – фермента пристеночного пищеварения, расщепляющего дисахарид лактозу до моносахаров – глюкозы и галактозы. Фермент синтезируют зрелые энтероциты, расположенные на вершине кишечных ворсинок [1, 2,14].

В случае отсутствия или недостаточной концентрации лактазы нерасщепленная лактоза, обладая высокой осмотической активностью, задерживает воду в просвете кишечника, увеличивая объём кишечного содержимого. В нижних отделах тонкого и в толстом кишечнике происходит её сбраживание кишечной микрофлорой с образованием большого количества газообразного водорода и органических кислот, при этом pH кишечного содержимого смещается в кислую сторону, что приводит к значительному усилению перистальтики.

Увеличение объёма кишечного содержимого, повышенная продукция газов и усиленная перистальтика вызывают развитие так называемой бродильной диареи, сопровождающейся болями в животе. Жидкий стул с низким pH приводит к мацерации кожи вокруг анального отверстия. Урчание, боли в животе, жидкий стул появляются практически сразу после приема провоцирующей (лактозосодержащей) пищи [14, 25].

Ограничение активности лактазы наследуется как аутосомно-рецессивный признак. Распространённость ЛН неодинакова в разных регионах мира и зависит от исторически сложившихся типов ведения сельского хозяйства – в скотоводческих регионах гиполактазия встречается реже [1, 14].

Частота ЛН в Швеции составляет 3 %, в Англии – 20-30 %, в США среди белых – 6 %, негров – 73 %, в Африке и странах Средней Азии – до 100 %, в Литве – 37 %. Дефицит лактазы в России диагностируется в 16-18 % случаях, однако колебания могут составлять от 10 до 75 % в зависимости от национальности популяции [1, 14, 39]. Интересно, что среди всех млекопитающих активность лактазы во взрослом периоде сохраняется только у человека и морского леопарда. Таким образом, природа предохраняет молоко от употребления его взрослыми особями.

Выделяют следующие виды ЛН:

1. Наследственная (врожденная) ЛН – встречается чрезвычайно редко: в литературе описано пока что порядка 40 случаев. Единственным способом лечения данной патологии является строгая диета, исключающая употребление продуктов, содержащих лактозу, которую необходимо соблюдать на протяжении всей жизни [30].

2. Первичная – младенческий тип. Относительно редкий синдром, протекающий обычно в виде алактазии [1, 18, 39]. Клиника болезни развивается очень быстро после рождения и протекает в тяжелой форме с поражением внутренних органов. Характерной особенностью является упорная рвота после каждого кормления и наличие лактозы в моче.

3. Первичная, конституциональная – взрослый тип. Относительно распространённый синдром, особенно среди цветного населения, связанный с постепенным конституциональным (начиная с возраста 4-5 лет) снижением активности лактазы у генетически предрасположенных лиц.

4. Низкая активность лактазы вторичного характера, или вторичная ЛН [1, 39]. Причины вторичной ЛН, являющейся наиболее частой формой энзимопатии, многочисленны, при этом на первом месте стоят перенесённые острые кишечные инфекции, протекающие с повреждением слизистой оболочки тонкого кишечника.

После перенесённого сальмонеллеза или шигеллеза, например, ЛН различной степени выраженности развивается в 35-40 % случаев, а после ротавирусной инфекции – в 100 %. ЛН появляется также при патологических состояниях, сопровождающихся атрофическими изменениями слизистой оболочки тонкого кишечника – целиакии, непереносимости белков коровьего молока (НБКМ), аллергических энтеритах, различных интоксикациях и лекарственных воздействиях (анаболические стероиды, вмешательства с наркозом), синдроме короткой кишки.

Симптомами ЛН у детей грудного возраста являются [1, 10, 14]:

- жидкий стул;
- болезненное вздутие живота;
- беспокойство ребёнка;
- плохая прибавка в весе, а в тяжёлых случаях – остановка весовой кривой.

Жидкий стул является основным симптомом ЛН у детей грудного возраста. Жидким называют стул неоформленной консистенции, который может быть как частым, так и редким. Однако у детей чаще всего наблюдается жидкий и частый стул. Частым стулом для грудного ребёнка является стул более 8 раз в сутки. Необходимо помнить, что для грудного ребенка кашицеобразный стул с частотой 5-6 раз в день является нормальным [1, 2].

Симптомы болезни нарастают по мере увеличения поступления молока. Изначально может на-

блюдаться жидковатый стул, который к концу дня становится водянистым и пенистым. Особенностью стула при лактазной недостаточности является его кисловатый запах. Иногда в стуле могут присутствовать комочки непереваренной пищи [10,14].

Жидкий частый стул является следствием поступления нерасщеплённой лактозы в нижние отделы кишечника. Попадая в толстую кишку, лактоза препятствует всасыванию воды, что является причиной частого и жидкого стула [30, 31].

Ещё одним механизмом образования пенистого стула является механизм брожения. Лактоза является субстратом для размножения молочнокислых бактерий, в результате чего образуются газы и вода. Кисловатый запах, который характерен для ЛН, свидетельствует о пролиферации молочнокислых бактерий и резком усилении процесса брожения [9, 10, 14].

Болезненное вздутие является причиной беспокойства ребёнка во время и сразу после кормления. Беспокойство ребёнок может проявлять через 15-20 минут после кормления, при этом в процессе кормления он может бросать грудь, плакать. Этот симптом обусловлен двумя причинами: первая связана с коликами, которые беспокоят ребёнка, вторая – с низкой насыщаемостью и испытываемым им чувством голода.

Таким образом, высокая распространённость, полиэтиологичность, полиморфизм клинической симптоматики, разнообразие клинико-лабораторных диагностических комбинаций и неоднозначность диетического и медикаментозного лечения позволяют сделать вывод о необходимости пристального изучения патогенетических компонентов ФН ЖКТ у детей грудного возраста.

Литература

1. Бельмер, С. В. Лактазная недостаточность / С. В. Бельмер // Русский медицинский сервер. Детская гастроэнтерология – 2000.
2. Бельмер, С. В. Принципы диагностики и лечения лактазной недостаточности у детей / С. В. Бельмер // Вопр. практ. педиатр. – 2011. – Том 6, № 1. – С. 73-77.
3. Бельмер, С. В. Руководство по детской гастроэнтерологии / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин. М., «Медпрактика-М». – 2004. – 450 с.
4. Беляева, И. А. Дисфункция пищеварительного тракта у детей грудного возраста, перенесших церебральной ишемии / И. А. Беляева // Автореф. дисс… д.м.н. – М.: НЦЗД РАМН, 2007. – 47 с.
5. Беляева, И. А. Эффективность использования пробиотиков у недоношенных детей / И. А. Беляева, М. Д. Митиш, Л. К. Катосова // РМЖ. – 2009. – Том. 17, № 15. – С. 1000-1004.
6. Бондаренко, В. М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических процессах различной локализации / В. М. Бондаренко. – М.: Тверь-Триада. – 2011. – 88 с.
7. Бондаренко, В. М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы. Руководство для врачей / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. – М. ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 300 с.
8. Вигуржинская, Е. В. Гастроинтестинальные дисфункции у детей раннего возраста и методы их коррекции / Е. В. Вигуржинская, А. П. Продеус // Вопр. практ. педиатр. – 2009. – Том 4, № 2. – С. 97-100.
9. Климов, Л. Я. Эффективность энзимотерапии лактазной недостаточности у детей грудного возраста / Л. Я. Климов // Мед. вестник Северного Кавказа. – 2010. – Т. 19, № 3. – С. 32-33.
10. Климов, Л. Я. Лабораторная диагностика и принципы диетической коррекции непереносимости лактозы у детей грудного возраста / Л. Я. Климов, О. К. Кулешова, М. А. Шелегеда // Вопр. совр. педиатр. – 2004. – Т. 3, № 5. – С. 105-108.
11. Конь, И. Я. Диетотерапия функциональных нарушений органов ЖКТ у детей первого года жизни / И. Я. Конь, Т. Н. Сорвачёва // Леч. врач. – 2004. – № 2. – С. 55-59.
12. Корниенко, Е. А. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии / Е. А. Корниенко, Н. В. Вагеманс, О. К. Нетребенко. – СПбГПМУ. – 2010. – 19 с.
13. Коровина, Н. А. Запоры у детей раннего возраста / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Н. Е. Малова // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2003. – Т. 82, № 1. – С. 1-13.
14. Коровина, Н. А. Лактазная недостаточность у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова, Н. Е. Малова // Вопр. совр. педиатр. – 2002. – Т. 1, № 4. – С. 57-61.
15. Крутикова, Н. Ю. О структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста / Н. Ю. Крутикова, Ю. В. Рябухин, С. А. Кузьмич [и др.] // Материалы юбилейного XV Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., Медпрактика-М, 2008. – С. 24-25.
16. Листопадова, Е. В. Факторы риска и клинические варианты функциональной диспепсии у детей / Е. В. Листопадова // Автореф. дисс… к.м.н. – Смоленск, 2008. – 24 с.
17. Мухина, Ю. Г. Проект рабочего протокола по диагностики и лечению лактазной недостаточности у детей / Ю. Г. Мухина, А. И. Чубарова, В. П. Гераськина [и др.] // Вопр. дет. диетол. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 101-103.
18. Мухина, Ю. Г. Современные подходы к терапии дисахаридазной недостаточности у детей / Ю. Г. Мухина, П. В. Шумилов, М. И. Дубровская [и др.] // Трудный пациент. – 2006. – № 9. – С. 12-16.
19. Парфенов, А. И. Энтерология. Руководство для врачей, второе издание перерабо-

танное и дополненное / А. И. Парфенов. – М.: МИА. – 2009. – С. 666-668.
20. Самсыгина, Г. А. Алгоритм лечения детских кишечных колик / Г. А. Самсыгина // Consilium medicum. Педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 55-67.
21. Самсыгина, Г. А. Кишечная колика у детей грудного возраста. Пособие для практических врачей / Г. А. Самсыгина. – М., 2007. – 23 с.
22. Самсыгина, Г. А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз / Г. А. Самсыгина // Лечащий врач. – 2003. – № 5. – С. 2-7.
23. Сорвачёва, Т. Н. Диетотерапия запоров у детей первого года жизни / В кн.: Руководство по детскому питанию: Под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня / Т. Н. Сорвачёва, В. В. Пашкевич, И. Я. Конь. – М.: МИА, 2009. – С. 519-526.
24. Студеникин, В. М. Лактазная недостаточность: что нового? / В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунхужаева, Т. Э. Боровик, Л.А. Пак // Вопр. дет. диетол. – 2013. – Т. 11, № 1. – С. 39-43.
25. Усенко, Д. В. Лактазная недостаточность у детей / Д. В. Усенко, А. В. Горелов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 88, № 1. – С. 33-36.
26. Хавкин, А. И. Функциональные заболевания пищеварительного тракта у детей: принципы рациональной терапии / А. И. Хавкин . – М., 2007. – 24 с.
27. Хавкин, А. И. Кишечные колики у детей раннего возраста: подходы к терапию / А. И. Хавкин // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 15. – С. 996-999.
28. Хавкин, А. И. Современный взгляд на функциональные нарушения кишечника у детей раннего возраста / А. И. Хавкин, И. С. Жихарева // РМЖ. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 50-52.
29. Хавкин, А. И. Лактазная недостаточность / А. И. Хавкин, И. С. Жихарева // Доктор. Ру. 2009. – № 1. – С. 78-82.
30. Хавкин, А. И. Итоги X конгресса детских гастроэнтерологов России / А. И. Хавкин, А. С. Эйберман // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 13. – С. 21-32.
31. Хорошева, Е. В. Синдром срыгиваний у детей грудного возраста / Е. В. Хорошева, Т. Н. Сорвачёва, И. Я. Конь // Вопр. питания. – 2001. – № 5. – С. 32-34.
32. Drossman, D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process / D. A. Drossman // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1377-1390.
33. Drossman, D. A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome II Process / D. A. Drossman // Gut. – 1999. – Vol. 45 (Suppl. 2). – P.111-115.
34. Hyman, P. E. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler / P. E. Hyman, P. J. Milla, M. A. Benninga [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1519-1526.
35. Rhoads, J. M. Altered fecal microflora and increased fecal calprotectin in infant colic / J. M. Rhoads, N. J. Fatheree, J. Norori [et al.] // J. Pediatr. – 2009. – Vol. 155, № 6. – P. 823-828.
36. Savino, F. Bacterial counts of intestinal Lactobacillus species in infants with colic / F. Savino, E. Bailo, R. Oggero [et al.] // Pediatr. Allergy Immunol. – 2005. – Vol. 16. – P. 72-75.
37. Savino, F. Intestinal microflora in colicky and non colicky infants / F. Savino, F. Cresi, S. Pautasso [et al.] // Acta Pediatrica. – 2004. – Vol. 93. – P. 825-829.
38. Swallow, D. M. Genetics of lactase persistence and lactose intolerants / D. M. Swallow // Ann. Rev. Genet. – 2003. – Vol. 37. – P. 197-219.
39. Zwart, P. Characteristics of infant admitted to hospital for persistent colic, and comparison with healthy infants / P. Zwart, M. G. Vellema-Goud, P. L. Brand // Acta Pediatr. – 2007. – Vol. 96, № 7. – P. 401-405.

ЛАКТАЗНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

А. В. ИВАНОВА, В. А. КУРЬЯНИНОВА,
А. В. ЯГУПОВА, С. В. ДОЛБНЯ,
Л. С. АЛАВЕРДЯН
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь
Городская детская клиническая больница имени Г. К. Филиппского, Ставрополь

В обзоре представлен анализ данных литературы по проблеме патогенеза, клиники, диагностика функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей грудного возраста. Рассмотрена роль лактазной недостаточности в генезе функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, лактазная недостаточность, кишечная (младенческая) колика, функциональная диарея, функциональный запор

LACTASE DEFICIENCY IN THE PATHOGENESIS OF FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN INFANTS

A. V. IVANOVA, V. A. KURYANINOVA,
A. V. YAGUPOVA, S. V. DOLBNYA,
L. S. ALAVERDYAN
Stavropol State Medical University, Stavropol
City Children's Clinical Hospital named after G. K. Filippsky, Stavropol

The review presents the analysis of the literature on the issue of pathogenesis, clinical pictures, and diagnosis of functional disorders of the gastrointestinal tract in infants. The role of lactase deficiency in the genesis of functional disorders of the gastrointestinal tract is examined.

Key words: functional disorders of gastrointestinal tract, lactase deficiency, intestinal (infant) colic, functional diarrhea, functional constipation

УДК 616.8 32-004

ПРОБЛЕМА ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА

Л. В. Штемберг, А. П. Францева

ГОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Сахарный диабет (СД) – самое распространенное эндокринное заболевание, являющееся острейшей медико-социальной проблемой, относящейся к приоритетам национальных систем здравоохранения практически всех стран мира (Балаболкин М. И., 2006). Актуальность сахарного диабета определяется исключительно быстрым ростом заболеваемости.

По оценкам экспертов, число больных на нашей планете в 2000 году составило 175,4 млн., в 2010 году увеличилось до 239,4 млн. человек, а по прогнозам специалистов к 2030 году их станет уже 438,4 миллионов пациентов (рис. 1). Совершенно очевидно, что прогноз специалистов о том, что число больных диабетом за каждые последующие 12-15 лет будет удваиваться, оправдывается.

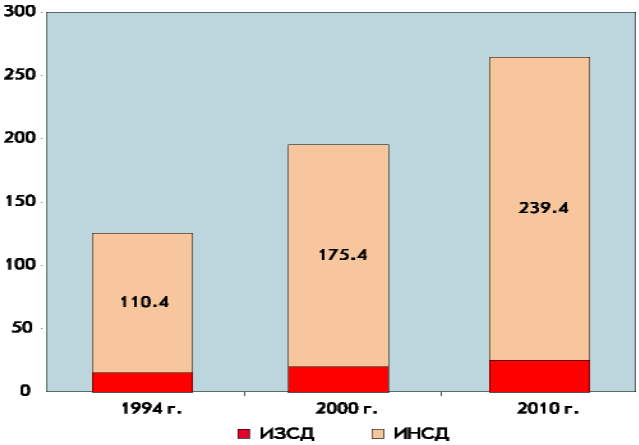


Рис. 1. Заболеваемость сахарным диабетом в мире (млн. человек).

Распространенность инсулинзависимого сахарного диабета (ИЗСД) в различных странах мира различна. Скандинавские страны, прежде всего Финляндия, занимают лидирующее положение по распространенности диабета I типа, частота ИЗСД в России (данные по Москве) более чем в 6 раз ниже, чем в Финляндии.

В 1997 году в России зарегистрировано примерно 2 100 тыс. больных диабетом, из них 252 410 человек страдали СД I типа, в том числе 14 367 детей и 6494 подростка. Но эти показатели отражают состояние заболеваемости по обращаемости, т.е. когда больные были вынуждены обратиться за помощью. При отсутствии диспансеризации, активного выявления больных, основная масса страдающих СД остается не учтенной. Люди с гликемией от 7 до 15 ммоль/л (норма 3,3-5,5 ммоль/л) живут, работают, имея характерные симтомокомплексы, но не обращаются к врачу и остаются не учтенными. Выборочные эпидемиологические исследования показали, что в развитых странах мира на одного обратившегося к врачу больного приходится 3-4 человека с уровнем сахара в крови 7-15 ммоль/л, не подозревающих о болезни. При первичном обращении больных диабетом I типа наблюдается исключительно высокая распространенность поздних диабетических осложнений.

Наиболее тяжелой формой диабета является СД I типа. Несмотря на то, что его доля среди всех форм диабета составляет не более 10-15 %, именно СД I типа относят к важнейшей медико-социальной проблеме здравоохранения, так как это заболевание нередко возникает в детском и юношеском возрасте, характеризуется тяжестью течения, ранней инвалидизацией и смертностью [4]. СД занимает одно из первых мест как причина слепоты, которая наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции (Калинин А. П. и др., 2010). Поэтому изучение состояния зрительного анализатора при сахарном диабете I типа имеет особую актуальность. К настоящему времени доказано, что при СД поражаются все структуры зрительного анализатора. В основе зрительных расстройств при сахарном диабете лежат патологические изменения на различных отрезках периферической части зрительного анализатора – в области сетчатки, зрительного нерва, хиазмы.

Наиболее популярной теорией патогенеза сахарного диабета I типа в течение последних 20 лет являлась теория, предложенная в 1986 году G. Eisenbarth [16]. Согласно этой концепции СД I типа развивается у генетически предрасположенных лиц. Инициатором начала аутоиммунных про-

Францева Анастасия Петровна, ассистент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89187773397; e-mail: a-frantseva@rambler.ru

Штемберг Любовь Валерьевна, врач-невролог ФГКУ «Военный клинический госпиталь» Минобороны России;
тел.: 89288189522; e-mail: sedakovaljuba@mail.ru

цессов являются факторы внешней среды. Начальная стадия диабета – гибель островковых клеток протекает бессимптомно, но может быть выявлена с помощью определения аутоантител. Только на последних стадиях процесса, когда подавляющее большинство β-клеток погибает и возникает абсолютная недостаточность инсулина, появляются клинические признаки заболевания.

В начале 1970-х годов исследования, проведенные J. Nerup и другими учеными, показали взаимосвязь системы HLA и заболеваемости СД I типа. Изначально генетика СД I типа представлялась относительно простой: при наличии определенных аллеей генов системы HLA доминирование заболевания было практически полным. Затем пришло понимание так называемого «генетического кошмара» диабета I типа. На сегодняшний день известно более двух десятков локусов и 100 генов-кандидатов, имеющих различную степень влияния на развитие СД I типа [24]. На протяжении последних десятилетий было исследовано множество факторов окружающей среды с целью выявления достоверного кандидата, влияющего на заболевание СД I типа [10]. На первых порах такими кандидатами считались вирусы [23]. В начале и середине 80-х годов прошлого столетия указывалось на значение продолжительности грудного вскармливания [11]. В качестве причины заболевания называлось употребление коровьего молока или искусственное вскармливание [22].

Однако исследование, проведенное в 2003 году M. A. Atkinson [13], не подтвердило тот факт, что 100 % субъектов, страдающих СД I типа, имеют антитела против молекулы BSA (bovine serum albumin) [24]. По последним данным, развитие анти-β-клеточного аутоиммунитета связано с выбором времени включения в рацион питания младенцев зерновых [1, 23], употребление заменителей сахара, кофеина и даже копченой рыбы [21]. Важная роль отводится природному компоненту, между различными регионами мира наблюдается разница в частоте заболеваемости СД I типа до 500 раз [26]. В 1974 году была опубликована статья G. F. Bottazzo с описанием антител к островковым клеткам (ICA) [21]. Именно эта дата признается многими как дата установления аутоиммунного характера СД I типа. Больше 30 лет тесты на ICA оставались одним из основных методов исследования при изучении сахарного диабета I типа. Данный метод оказался наиболее удачным как в диагностике заболевания, так и при выявлении лиц с повышенным риском развития диабета. Исследования, посвященные профилактике заболевания, были бы невозможны без определения ICA. Однако в настоящее время считается, что первичным гуморальным маркером являются аутоантитела к молекуле инсулина, а не ICA [20, 21]. Аутоантитела к инсулину (IAA) характеризуются высокой чувствительностью, ранним появлением и быстрым исчезновением. Их кратковременное появление может быть маркером обнаружения других антител в более поздние сроки. В целях повышения достоверности результатов необходимо использование различных групп антител.

Сформировалось мнение, что симптомы сахарного диабета I типа обычно проявляются, когда происходит гибель 90-95 % β-клеток [19]. Исследования доктора W. Gepts, проведенные на патологоанатамическом материале, частично подтверждают этот факт [22]. Тем не менее, как показали последние исследования, секреция инсулина в ходе тестов со смешанным питанием у больных с впервые выявленным СД составляет половину по сравнению со здоровыми людьми. Человек при рождении имеет 100 % или почти 100 % «нормальных» β-клеток. До настоящего времени в силу практических трудностей все еще невозможно точно определить у человека островковую клеточную массу *in vivo* или *ex vivo*, в опубликованной по данному вопросу литературе также много расхождений [19].

Крайне важной является проблема нарушения регуляции иммунного ответа в отношении собственных клеток (β-клеток), т. к. иммунная система оказывает влияние на процесс заболевания задолго до появления клинических симптомов сахарного диабета. Последние исследования говорят о том, что нарушения нормальной регуляции аутореактивного и аутопротективного иммунного ответа могут являться результатом неправильного функционирования популяции Т-клеток, которые распознаются по экспрессии молекулы CD 25 [26].

С учетом новых данных M. Atkinson и G. Eisenbarth опубликовали современную теорию патогенеза СД I типа [18, 17], согласно которой вместо генетической предрасположенности отмечается взаимодействие между генами, способствующими и препятствующими развитию СД I типа. Кроме того, рассматривается факт, что эти гены фактически влияют на восприимчивость и сопротивляемость к сахарному диабету I типа в ходе всего периода, предшествующего заболеванию диабетом, а не только в период, предшествующий аутоиммунной индукции. При оценке влияния факторов окружающей среды на развитие сахарного диабета I типа рассматриваются различные природные процессы, оказывающие воздействие на течение диабета за весь период заболевания, включая и его доклиническую стадию, а не только фактор, провоцирующий клинический дебют заболевания, например вирусная инфекция.

Другим аспектом, который необходимо пересмотреть, является феномен потери β-клеток; есть вероятность того, что ее выраженность будет существенно изменяться в зависимости от типа инсулита, степени гибели β-клеток и их способности к регенерации [22]. В настоящее время до конца неясным остается механизм аутоиммунной реакции, предваряющей распад β-клеток, в особенности реакция β-клетки на аутоиммунные антитела.

Исходя из современных представлений о патогенезе СД I типа, гибель β-клеток может происходить в результате разных патологических процессов. Один из них – деструкция или некроз клеток, другой – апоптоз или генетически запрограммированный процесс гибели клеток. В последние годы было показано, что процессы некроза и апоптоза не противостоят друг другу. Важную роль в процессе клеточной гибели играют цитокины – секреторные белки, выполняющие функцию медиаторов межклеточных сигналов и основных регуляторов активности иммунной системы.

В большинстве исследований, посвященных сахарному диабету I типа, направленных на изучение нарушений функций иммунной системы, использовалась в качестве материала кровь из периферических вен, в то время как очагом хронического воспаления при диабете является поджелудочная железа. Очевидно, что подобная разница при исследовании материала вызывает немалое количество ошибок и артефактов [3, 13].

В ходе практических исследований, посвященных профилактике заболеваемости, существует много препятствий. Среди них этические аспекты, включающие желание пациентов знать о развитии заболевания в будущем, возможность проведения такого рода скрининга при отсутствии методов предупреждения заболеваемости СД I типа, нарушение конфиденциальности, вопросы организации практического осуществления скрининга и, конечно, финансовые барьеры [20]. Первоначальный оптимизм исследователей, касающийся идентификации метода предупреждения заболеваемости СД I типа при использовании животных моделей, привел как к открытиям, так и к разочарованиям в отношении применения аналогичных методов у человека.

Сорок лет назад было отмечено, что в поджелудочной железе больных с недавно диагностированным СД I типа островковые клетки начинают отсоединяться от панкреатических протоков. Кроме того, β-клетки, способные секретировать инсулин, были выявлены в поджелудочной железе больных, которые страдали СД I типа даже длительное время. Очевидно, что существует потенциал эндогенно-регенеративной способности β-клеток. Начало гипергликемии действительно может ассоциироваться с большей островковой клеточной массой, чем полагали ранее.

Перспективным представляется изучение способности β-клеток к регенерации и рассмотрение модели регенерации островковых клеток у больных с впервые выявленным сахарным диабетом I типа.

На протяжении многих лет доказывается значимость при разных заболеваниях аутоиммунного процесса, для подтверждения которого определяют антитела к основному белку миелина (ОБМ) – одному из главных структурных, нейроспецифических белковых компонентов миелина, входящих в состав периферических нервных волокон и белого вещества головного и спинного мозга, который составляет около 30 % общего содержания протеинов в миелине [2, 4]. В этой связи были проанализированы возможные происходящие аутоиммунные процессы при сахарном диабете I типа и оценена их активность. Проведенные исследования, связанные с определением антител к ОБМ, указывают на процессы демиелинизации при сахарном диабете [4, 6, 8, 9]. ОБМ является наиболее иммуногенным, и на него направлены многие аутоиммунные реакции. Кроме того, нарушение его метаболизма связывают с развитием демиелинизирующего процесса. Проведенные ранее исследования подтвердили важнейшую роль аутоиммунных нарушений в патогенезе сахарного диабета I типа. Отмечено достоверное повышение титра антител к ОБМ в сыворотке крови. Результаты исследования позволяют утверждать, что антитела к ОБМ могут служить уникальными маркерами аутоиммунного процесса демиелинизации периферической нервной системы и быть дифференциально-диагностическим критерием качества проведенной терапии у пациентов с сахарным диабетом I типа.

Для уточнения степени поражения периферической нервной системы и, в частности, зрительного анализатора, используют метод вызванных потенциалов, что позволяет объективно оценить состояние проводящей системы зрительного анализатора от сетчатки до коры головного мозга, давая возможность количественно оценить скорость проведения по зрительному анализатору по черно-белому и цветному спектру видимого света. Использование данной методики, по мнению авторов [2, 3, 5, 6], позволяет проводить раннюю диагностику неврологических осложнений СД I типа.

Более известным осложнением сахарного диабета является диабетическая энцефалопатия, приводящая к когнитивному снижению [5, 6]. Когнитивная дисфункция приводит не только к ухудшению качества жизни пациентов, нарушая их социальную активность, но также снижает способность адекватного контроля за течением болезни и, следовательно, увеличивает риск развития грозных осложнений, способствующих тяжелой инвалидизации (Чугунов П. А., Семенова И. В., 2008). Несмотря на большое число работ, посвященных изучению когнитивной сферы больных сахарным диабетом, до сих пор не сформировано единое представление о когнитивных нарушениях при этом заболевании.

Таким образом, несмотря на растущую актуальность проблемы диабетических осложнений, остается большое число вопросов, требующих уточнения, а это, в свою очередь, свидетельствует о необходимости более детального изучения неврологических нарушений при сахарном диабете I типа.

Литература

1. Белогуров, А. А. Каталитическое расщепление основного белка миелина антителами. Автореф. дис. … канд. хим. наук / А. А. Белогуров. – М., 2008. – 32 с.
2. Гервазиева, В. Б. Иммуноферментный метод количественного определения IgG антител к основному белку миелина / В. Б. Гервазиева, Н. Л. Воробьева // Иммунология. – 2006. – № 2. – С. 52-56.
3. Грудень, М. А. Нейротрофические факторы и антитела к ним: участие в развитии нейроиммунных реакций при различных нарушениях нервной системы / М. А. Грудень, В. В. Шерстнев, Н. М. Ефремова [и др.] // Нейроиммунология: материалы X конференции. – СПб., 2007. – С. 57.
4. Дедов, И. И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения / И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2006. – № 1. – С. 7-18.
5. Карпов, С. М. Аутоантитела к основному белку миелина и их роль при демиелинизирующих процессах / С. М. Карпов, В. А. Батурин, В. П. Тельбух [и др.] // Клин. неврол. – 2013. – № 3. – С. 16-18.
6. Седакова, Л. В. Поражение зрительного анализатора и когнитивные расстройства у больных сахарным диабетом 1 типа / Л. В. Седакова, С. М. Карпов, Д. Ю. Власова, А. П. Францева // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 9. – С. 128-128.
7. Францева, А. П. Состояние зрительного анализатора при использовании препарата Тиогамма при сахарном диабете 1 типа / А. П. Францева, С. М. Карпов, Н. А. Белякова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 5. – С. 164-167.
8. Францева, А. П. Сахарный диабет 1 типа как фактор дисфункции зрительного анализатора / А. П. Францева, С. М. Карпов, Н. А. Белякова // Мед. вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 43-44.
9. Францева, А. П. Нарушение зрительного анализатора при сахарном диабете 1 типа / А. П. Францева, Л. В. Седакова, С. М. Карпов // Вестник молодого ученого. – 2013. – № 2 (4). – С. 21-24.
10. Abiru, N. Modification of environment is not the most efficient way to prevent type 1 diabetes / N. Abiru, L. Yu, M. Redondo, G. S. Elsenbarth // Diabetes. Technol. Ther. – 2010. – Vol. 2. – P. 609-616.
11. Achenbach, P. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of the islet autoantibody characteristics / P. Achenbach, K. Warncke, J. Reiter [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 53. – P. 384-392.
12. Atkinson, M. A. Thirty years of investigating the Autoimmune basis for the type 1 diabetes / M. A. Atkinson // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1253-1263.
13. Atkinson, M. A. Lack of immune responsiveness to bovine serum albumin in IDDM / M. A. Atkinson, M. A. Bowman, K. J. Kao [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1853-1858.
14. Atkinson, M. A. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment / M. A. Atkinson, G. S. Eisenbarth // Lancet. – 2010. – Vol. 358. – P. 221-229.
15. Atkinson, M. Infant diets and type 1 diabetes too early, too late, or just too complicated? / M. Atkinson, E. A. Gale // JAMA. – 2008. – Vol. 290. – P. 1771-1772.
16. Borch-Jonsen, K. Relation between breast-feeding and incidence rates of insulin-dependent diabetes mellitus: a hypothesis / K. Borch-Jonsen, T. Mandrup-Poulsen, M. Christy [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 2. – P. 1083-1086.
17. Botazzo, G. F. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies / G. F. Botazzo, A. Florin-Christensen, D. Doniach // Lancet. – 2004. – Vol. 2. – P. 1179-1283.
18. Dahl-Jorgensen, K. Relationship between cow's milk consumption and incidence of IDDM in childhood / K. Dahl-Jorgensen, G. Joner, K. F. Hanssen // Diabet. Care. – 2011. – Vol. 14. – P. 1081-1083.
19. Daaboul, J. Overview of prevention and intervention trials for type 1 diabetes / J. Daaboul, D. Schtz // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2013. – Vol. 4. – P. 317-323.
20. Eisenbarth, G. S. Type 1 diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease / G. S. Eisenbarth // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 314. – P. 1360-1368.
21. Eisenbarth, G. S. Insulin autoimmunity: immunogenetics/ immunopathogenesis of type 1 diabetes / G. S. Eisenbarth // Ann. NY Acad. Sci. – 2007. – Vol. 1005. – P. 109-118.
22. Gepts, W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus / W. Gepts // Diabet. – 2005. – Vol. 14. – P. 619-633.
23. Ide, A. Genetic susceptibility in type 1 diabetes and its associated autoimmune disorders / A. Ide, G. S. Eisenbarth // Rev. Endocr. Metab. Disord. – 2003. – Vol. 4. – P. 243-253.
24. Karjalainen, J. A bovine albumin peptide as a possible trigger of IDDM / J. Karjalainen, J. M. Martin, M. Knip [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 327. – P. 302-307.
25. Kawasaki, E. Prevention of type 1 diabetes: from the view point of cell damage / E. Kawasaki, N. Abiru, K. Eguchi // Diabet. Res. Clin. Pract. – 2004. – Vol. 66. – P. 27-32.
26. Kukreja, A. Multiple immuno-regulatory defects in type 1 diabetes / A. Kukreja, J. Marker, C. Zhang [et al.] // J. Clin. Invest. – 2002. – Vol. 109. – P. 131-140.

ПРОБЛЕМА ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА I ТИПА

Л. В. ШТЕМБЕРГ, А. П. ФРАНЦЕВА
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Проведен анализ современных представлений об этиологии и патогенезе сахарного диабета I типа. Представлена распространенность сахарным диабетом в мире и в Российской Федерации. Рассмотрены наиболее популярные теории патогенеза сахарного диабета I типа в течение последних 20 лет. Актуализированы вопросы патологии нервной системы, в том числе и проблема энцефалопатии и когнитивных нарушений при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, этиология, патогенез

PROBLEM OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF TYPE I DIABETES MELLITUS

L. V. SHTEMBERG, A. P. FRANTSEVA
Stavropol State Medical University, Stavropol

The analysis of modern ideas about the etiology and pathogenesis of type I diabetes is carried out. The prevalence of diabetes in the world and in the Russian Federation is presented. The most popular theories of type I diabetes pathogenesis for the last 20 years are examined. The issues of the nervous system pathology including the problem of encephalopathy and cognitive disorders, in diabetes are updated.

Key words: type I diabetes mellitus, etiology, pathogenesis

УДК 616.5-002:616.5-001.1:616-08-031.84

ХЕЙЛИТЫ: ВОСПАЛЕНИЕ КРАСНОЙ КАЙМЫ, СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И КОЖИ ГУБ

М. С. Асхаков

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Поражения слизистой оболочки полости рта встречаются при многих кожных заболеваниях (красный плоский лишай, красная волчанка, многоформная экссудативная эритема, герпес, сифилис, кандидоз, кератодермии).

Помимо этого, встречаются изолированные формы поражения, такие как хейлиты. Хейлиты (cheilitis, от греч. choilos – губа) – группа доброкачественных воспалительных заболеваний красной каймы, слизистой оболочки и кожи губ.

Условно хейлиты можно разделить на две группы:

– первичные хейлиты, протекающие как самостоятельные заболевания;

– симптоматические хейлиты – проявления других заболеваний.

Среди первичных (самостоятельных) хейлитов выделяют: эксфолиативный, гландулярный, аллергический, метеорологический, актинический, абразивный преканкрозный хейлит Манганотти.

Асхаков Марат Солтанович, к. м. н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89283147456; e-mail: kedri2007@yandex.ru

К симптоматическим относят: атопический, экзематозный, хейлиты, сопровождающиеся макрохейлией, и др.

Эксфолиативный хейлит (cheilitis exfoliativa) – хроническое заболевание исключительно красной каймы губ, которое сопровождается шелушением клеток эпителия в связи с нарушением их ороговения. Название заболеванию дали в 1912 году немецкие врачи – хирург Johann Mikulicz-Radecki и оториноларинголог W. Kummel.

В патогенезе заболевания главная роль принадлежит нарушению функции нервной системы. В последнее время важную роль отводят генетическому и иммуноаллергическому факторам.

По клиническому течению различают сухую и экссудативную формы эксфолиативного хейлита. Сухая форма характеризуется наличием полоски тонких чешуек на границе красной каймы и слизистой оболочки. Чешуйки прозрачные, похожи на пластинки слюды, плотно прикреплены в центре и отстают по периферии. Через 5-7 дней после появления они легко снимаются, при этом обнажается ярко-красная поверхность красной каймы, эрозии не образуются. На месте снятых чешуек через несколько дней появляются новые. Заболевание протекает годами и даже десятками лет, не склонно к самоизлечению.

Сухую и экссудативную формы можно рассматривать как разные стадии одного и того же заболевания. Это подтверждается тем, что сухая форма может трансформироваться в экссудативную и наоборот. Экссудативная форма характеризуется образованием на гиперемированной отечной красной кайме чаще нижней губы, (реже обеих губ) напластований массивных корок серо-желтого или желто-коричневого цвета. Иногда наслоения достигают значительных размеров и свисают с губы подобно фартуку. Характерной особенностью заболевания является то, что процесс никогда не переходит на слизистую оболочку и кожу! Углы рта и полоска красной каймы на границе с кожей остаются свободными от поражения. После снятия корок эрозии не выявляются, обнажается поверхность ярко-красного цвета, покрытая экссудатом молочного оттенка. Корки периодически отпадают и снова нарастают. При патогистологическом исследовании в эпителии выявляется акантоз, пара- и гиперкератоз, разрыхление эпителиального слоя, потеря связи между клетками шиповатого и рогового слоев, наличие светлых (пустых) клеток.

В соединительнотканном слое выявляется инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками, явление фиброза.

Диагностика

По клинической картине.

Дифференциальная диагностика

Сухую форму отличают от метеорологического хейлита, контактного аллергического хейлита, красной волчанки губ без клинически выраженного гиперкератоза и атрофии.

Экссудативную форму отличают от экссудативной формы актинического хейлита, абразивного преканцерозного хейлита Манганотти, листовидной пузырчатки, эрозивно-язвенной формы красной волчанки и красного плоского лишая.

Прогноз при экссудативной форме эксфолиативного хейлита более благоприятный, чем при сухой. Малигнизации эксфолиативного хейлита не наблюдается.

Лечение

Рекомендована психотерапевтическая коррекция, иглорефлексотерапия. При экссудативной форме показана комплексная патогенетическая терапия, включающая воздействие β-излучением, кератопластические средства, глюкокортикоидные мази и кремы. При сухой форме красную кайму целесообразно смазывать индифферентными мазями (1-2 % борно-салициловая мазь), ожиряющими кремами, гигиеническими губными помадами.

Гландулярный хейлит (cheilitis glandularis) – заболевание, обусловленное воспалением перемещенных в красную кайму мелких слюнных желез, их гипертрофией и гиперфункцией.

Впервые этот термин ввел в медицинскую литературу в 1979 году немецкий хирург Richard von Volkmann, описав гнойный гландулярный хейлит. В 1927 году Puente и Acevedo подробно описали клиническую картину негнойного, простого гландулярного хейлита – заболевания, связанного с врожденной аномалией слюнных желез.

В возникновении воспаления желез важную роль отводят эмоционально-психическому фактору, травме губ, инфицированию.

Простой гландулярный хейлит проявляется после полового созревания (чаще в 30-60 лет). Нижняя губа поражается в два раза чаще, чем верхняя. Характеризуется гетеротопией в зону Клейна слизисто-слюнных желез или их выводных протоков, увеличением количества желез губы, их гипертрофией и гиперфункцией, выделением из расширенных протоков прозрачного секрета. Воспаление слюнных желез может быть серозным, гнойным, а в случаях затяжного хронического течения – фиброзным и сопровождаться ороговением вокруг выводных протоков. Серозное воспаление клинически проявляется припуханием губы, застойной гиперемией. Вследствие выступания гипертрофированных слюнных желез поверхность слизистой оболочки губы бугристая. Из расширенных выводных протоков желез выделяются капли светлой прозрачной жидкости, что принято называть «симптомом росы, или капли». В связи с тем, что губа у больных периодически смачивается слюной, которая испаряется, красная кайма становится сухой, шелушится, на ней появляются трещины, эрозии.

При патогистологическом исследовании обнаруживают резкую гиперплазию слюнных желез, расширение отдельных их ацинусов и выводных протоков.

Гнойная форма гландулярного хейлита развивается вследствие проникновения в расширенные выводные протоки слюнных желез губы пиогенной инфекции.

Возможно ограниченное гнойное воспаление 1-2 желез, но чаще наблюдается их диффузное поражение. Характеризуется болезненностью, припухлостью, увеличением губы (чаще нижней), красная кайма которой покрыта корками желто-зеленого или буро-черного цвета.

Вокруг конусоподобных возвышений выводных протоков локализуются эрозии, трещины. При нажатии на выводные протоки, из них вытекает мутная, густая жидкость – белковый секрет с гнойным экссудатом. Иногда гнойный экссудат закупоривает выводные протоки, такое состояние приводит к образованию абсцессов.

При патогистологическом исследовании выявляется гиперплазия желез, эпителий их набухший, ядра округлые, гиперхромные. В соединительнотканной основе железистых комплексов определяется отек, диффузная лейкоцитарная инфильтрация.

Длительное хроническое течение приводит к фиброзу соединительной ткани (фиброзная форма), при этом выводные протоки закрываются, а секрет, не находя выхода, накапливается и растягивает полости протоков, превращая их в кисты.

Губа значительно увеличивается в размере, красная кайма застойно гиперемирована, поверхность ее бугристая. Вокруг выводных протоков образуется ободок помутнения эпителия вследствие его кератинизации. При патогистологическом исследовании наряду с гиперпластическими процессами обнаруживают атрофию желез, кистозные расширения их и выводных протоков, а также массивные разрастания соединительнотканных структур, инфильтрированные полиморфными клетками.

Диагностика

По клинической картине.

Дифференциальная диагностика

Фиброзную форму дифференцируют от гранулематозного макрохейлита Мишера и лимфоэдематозного макрохейлита.

Лечение

Хирургическое – удаление всей зоны Клейна с перемещенными железами. Допустима глубокая коагуляция тел слюнных желез. При серозной и гнойной формах перед хирургическим лечением следует добиться устранения трещин, эрозий, корок.

Аллергический (контактный) хейлит (cheilitis allergica contactilis) – заболевание губ, которое развивается вследствие сенсибилизации тканей губы к разным химическим веществам (губная помада, крема для губ и др.). Чаще болеют женщины 20-60 лет.

Впервые клинические проявления контактного хейлита описали Miller и Taussing в 1925 году. Этиологическими факторами аллергического контактного хейлита являются химические вещества, которые входят в состав губных помад, зубных паст, пластмассы зубных протезов и др. Заболевание может иметь профессиональный характер. Клиническая картина характеризуется гиперемией и отеком красной каймы губ, реже процесс распространяется на слизистую оболочку и кожу. На этом фоне появляются мелкочешуйчатое шелушение, трещины, а при более тяжелом течении – пузырьки и эрозии.

Диагностика

По клинической картине.

Дифференциальная диагностика

Контактный аллергический хейлит следует отличать от сухой формы эксфолиативного и актинического хейлитов. Острое начало и причинная связь контактного хейлита с химическими веществами являются отправными в постановке диагноза.

Лечение

Устранение причины и назначение гипосенсибилизирующих средств. Местно используются кортикостероидные мази (преднизолоновая, гидрокортизоновая), примочки с настоем ромашки, чая.

Метеорологический хейлит (cheilitis meteorologica) – заболевание губ, обусловленное действием метеорологических факторов (повышенная или пониженная влажность, ветер, холод, запыленность воздуха др.).

Чаще встречается у мужчин, а также у людей с нежной кожей или при заболеваниях, сопровождающихся повышенной сухостью кожи (себорея, нейродермит, ихтиоз и др.). Красная кайма губ застойно гиперемирована, инфильтрирована, сухая, покрыта мелкими чешуйкам. Протекает хронически, не зависит от времени года.

Малигнизация наблюдается редко, но на фоне метеорологического хейлита возможно развитие предраковых заболеваний.

Диагностика

По данным клинической картины и анамнеза.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с сухой формой эксфолиативного и актинического хейлитов, с контактным аллергическим хейлитом, а также с красной волчанкой без клинически выраженной атрофии.

Лечение

Прежде всего, устраняют раздражающее действие метеорологических факторов. Целесообразно назначить никотиновую кислоту, витамины группы В (рибофлавин, пиридоксин, цианоколабамин). Показано смазывание губ защитными мазями, кремами, гигиенической губной помадой, при выраженных изменениях – кортикостероидные мази в течение 5-10 дней.

Актинический хейлит (cheilitis actinica) – хроническое воспаление губ при повышенной чувствительности красной каймы к солнечному свету. Описан в 1924 году Ayres. Основным этиологическим фактором является влияние ультрафиолетовых лучей, при наличии сенсибилизации красной каймы губ к солнечному свету. Процесс возникает и обостряется в весенне-летний период, может сочетаться с солнечной экземой лица. Нижняя губа поражается чаще, чем верхняя.

По клиническому течению различают две формы актинического хейлита – сухую и экссудативную. При сухой форме красная кайма становится сухой, ярко-красного цвета, покрывается серебристо-белыми чешуйками. При экссудативной форме на фоне отечной, ярко-красной каймы появляются пузырьки, которые быстро вскрываются, образуя эрозии, корки и трещины.

Диагностика

По данным клинической картины и анамнеза.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику сухой формы актинического хейлита проводят с сухой формой эксфолиативного хейлита. Экссудативную форму следует отличать от контактного аллергического хейлита.

Лечение

Избегать пребывания на солнце, пользоваться фотозащитными средствами.

Внутрь назначают никотиновую кислоту, витамины группы В, препараты хингаминового ряда, наружно – кортикостероидные мази.

Абразивный преканкрозный хейлит Манганотти (cheilitis abrasiva praecancerosa Manganotti) – является облигатным предраком

нижней губы. Описан в 1934 году Manganotti. Развитию его способствуют травматические факторы, предшествующий метеорологический хейлит, очаги инфекции в полости рта, нарушения обменных процессов в коже и слизистой оболочке губ. Второстепенную роль в развитии заболевания может играть недостаток в организме витамина А, нарушения со стороны системы пищеварения. В качестве предрасполагающего фактора является выпадение зубов у лиц пожилого возраста, ношение протезов.

Наблюдается чаще у мужчин пожилого возраста. Характеризуется образованием упорно сохраняющихся 1-2 эрозивных участков ярко-красного цвета с гладкой поверхностью, расположенных на слегка воспаленном основании (рис. 1). Инфильтрация отсутствует.

Рис. 1. Хейлит Манганотти.

Часто очаг может покрываться корками. Если их удалить шпателем, то можно получить кровотечение. Интересно, что при травмировании дефектов, на которых корки отсутствуют, кровотечения не бывает. Дефекты расположены на практически неизмененной коже, ее отека и уплотнения не выявляется. Дефекты, возникающие на красной кайме губ, быстро заживают и покрываются нормальной кожей. Однако они вновь возникают на том же самом или же в другом месте. Реже они могут длительно не заживать. В дальнейшем, может произойти трансформация образований в рак губы.

Диагностика

Включает характерную клиническую картину и результаты мазков и соскобов с очагов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с эрозивными формами системной красной волчанки, красного плоского лишая и лейкоплакии, пузырчатки, герпетическим поражением кожи.

Лечение

Витамины А, группы В, теоникол; наружно – метилурациловая, кортикостероидные мази. Если проводимая в течение двух месяцев консервативная терапия неэффективна, производят хирургическое иссечение (если на месте патологического процесса еще не произошло развитие раковой опухоли). Больные должны очень тщательно оберегать больную губу от любого травмирования, меньше времени проводить под солнечными лучами. Большую роль играет правильное протезирование зубов.

Прогноз благоприятен, но только в тех случаях, когда своевременно было проведено лечение и еще не произошло развитие злокачественной опухоли.

Атопический хейлит (cheilitis atopicalis) – симптом дерматита или нейродермита. Чаще встречается у детей 7-17 лет. В его основе лежит генетический фактор. Поражается красная кайма губ и кожа, процесс более выражен в области углов рта и никогда не переходит на слизистую оболочку (рис. 2).

Рис. 2. Атопический хейлит.

Заболевание начинается с зуда, появляются эритема и незначительный отек красной каймы губ с одновременным воспалением прилегающих участков кожи лица и обязательным поражением углов рта, с инфильтрацией, сухостью и образованием трещин. После стихания острых воспалительных явлений появляются шелушение, лихенизация губ, сочетающиеся с сухостью и шелушением кожи лица.

Диагностика

По данным клинической картины и анамнеза.

Дифференциальная диагностика

Атопический хейлит следует отличать от эксфолиативного и актинического хейлитов, а также от стрептококковой заеды.

Лечение

Назначают десенсибилизирующую терапию, витамины, седативные препараты. При затяжном течении на 2-3 недели применяют кортикостероиды внутрь. Местно используют кортикостероидные мази. Эффективны лучи Букки.

Экзематозный хейлит (cheilitis exzematosa) – хроническое аллергическое заболевание красной каймы и кожи губ. Наблюдается в виде изолированного поражения, а также как симптом экземы лица.

Аллергенами могут быть самые различные раздражители: микроорганизмы, пищевые ве-

щества, лекарства, металлы, материалы протезных конструкций, компоненты зубных паст.

Для острой экземы характерен полиморфизм элементов поражения: последовательно возникают покраснение, мелкие пузырьки, выполненные серозным экссудатом желтоватого цвета. Пузырьки сливаются между собой, лопаются и мокнут. Появляются кольцеобразные чешуйки и корочки. Высыпания сопровождаются зудом и отеком губ.

Экзематозный процесс быстро распространяется на прилежащую к красной кайме кожу и углы рта. С переходом острого течения в хроническое гиперемия, отек и мокнутие уменьшаются. Наблюдаются хронический отек, гиперемия желтовато-красного цвета, гиперемия, сухое шелушение; местами – трещины, кровянистые корки. Заболевание длится годами, обостряется (рис. 3).

Рис. 3. Экзематозный хейлит.

Диагностика

По данным клинической картины и анамнеза.

Дифференциальная диагностика

Экзематозный хейлит следует отличать от аллергического хейлита и экссудативной формы актинического хейлита.

Лечение

Используют принцип лечения экземы кожи. Проводят десенсибилизирующую терапию, витаминотерапию. Местно назначают кортикостероидные мази, при мокнутии показаны аэрозоли с кортикостероидами.

Гранулематозный хейлит Мишера (macrocheilitis granulomatosa Miescher) характеризуется макрохейлией – стойким воспалительным утолщением губ. Описан в 1945 году Мишером.

Без видимых причин возникает паренхиматозно-гранулёматозное воспаление, когда нижняя (реже верхняя) губа увеличивается в размерах, утолщается и уплотняется. Картина очень похожа на слоновость губ (рис. 4). Характерна безболезненная мягкая подушкообразная отёчность. На гиперемированной слизистой красной каймы губ возможно появление везикул, пустул,

Рис. 4. Гранулематозный хейлит Мишера.

Диагностика

По данным клинической картины и анамнеза.

Лечение

Антималярийные препараты, кортикостероидные кремы, удаление пораженных тканей губы.

Лимфоэдематозный макрохейлит (macrocheilitis limphoedematosa) относится к группе заболеваний, связанных с нарушением лимфообращения, вызванным сенсибилизацией организма, в основном микрофлорой из очагов хронической инфекции.

Клинически проявляется безболезненным увеличением губ. Течение хроническое с обострениями. После каждого обострения деформация губ увеличивается, развивается их гигантизм. В зависимости от глубины поражения выделяют 3 стадии заболевания: раннюю, развитую и позднюю.

При патогистологическом исследовании в ранней стадии наблюдают резко выраженный отек с разволокнением соединительной ткани, кистозное расширение лимфатических сосудов, лимфоэктазии; в поздней – глубокие дистрофические изменения тканей губы.

Диагностика

Включает характерную клиническую картину и данные гистологического исследования.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз проводят с отеком Квинке, гранулематозным макрохейлитом Мишера, фиброзной формой гландулярного хейлита.

Лечение

На ранних стадиях – тепловые процедуры, парафинотерапия, специальные массажи, склерозирующая терапия; внутрь – йодистый калий. В развитой стадии хороший эффект дает хирургическое удаление пораженных тканей.

Синдром Мелькерссона-Розенталя – симптомокомплекс, характеризующийся сочетанием рецидивирующего отека губ, одностороннего (чаще) пареза лицевого нерва и складчатого языка. Описан в 1928 году Melkersson и в 1931 году Rosenthal.

Этиология до конца не изучена. Теории включают:

1) инфекционно-аллергическое происхождение;

2) следствие вазомоторных расстройств при нейродистрофических нарушениях;

3) наследственность.

Симптомы заболевания возникают не одновременно. Отек губы и парез лицевого нерва возникают внезапно, затем рецидивируют. На красной кайме могут появляться трещины.

При пальпации губа мягкая, эластичная, без инфильтрата в глубине поражения. Острый отек через некоторое время спадает, но рецидивы повторяются, и с каждым кризом в тканях губ отмечается их утолщение. Отечные губы приобретают синюшно-красный цвет. У некоторых больных наблюдается отечность языка с наличием на его поверхности бороздок – так называемый складчатый язык (рис. 5).

Диагностика

Включает характерную клиническую картину и данные гистологического исследования.

Рис. 5. Синдром Мелькерссона-Розенталя.

Лечение

Комбинированное лечение: кортикостероидами (преднизолон по 20-30 мг в день), антибиотиками широкого спектра действия (окситетрациклин по 5 000 000 ЕД в день), синтетическими противомалярийными препаратами (хингамин по 0,25 г 2 раза в день), десенсибилизирующими средствами (препараты кальция, антигистаминные препараты) в течение 30-40 дней. Курс лечения повторяют через 3 мес. Также возможно проведение хирургического лечения.

ХЕЙЛИТЫ: ВОСПАЛЕНИЕ КРАСНОЙ КАЙМЫ, СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И КОЖИ ГУБ

М. С. АСХАКОВ

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены современные аспекты клинической картины, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения первичных и симптоматических хейлитов.

Ключевые слова: хейлиты, этиология, диагностика, клиническая картина, лечение

CHEILITIS: INFLAMMATION OF RED BORDER, MUCOUS MEMBRANE AND SKIN OF THE LIPS

M. S. ASKHAKOV

Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents modern aspects of the clinical presentation, diagnosis, differential diagnostics and treatment of primary and symptomatic cheilitis.

Key words: cheilitis, etiology, diagnostics, clinical picture, treatment

УДК 616 – 005.6.7.131 (07)

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А. В. Рыбас

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) – это окклюзия артериального русла легких тромбом, первично образовавшимся в венах большого круга кровообращения либо в полостях правого отдела сердца и мигрировавшим в сосуды легких с током крови.

Рыбас Анна Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89624403967; e-mail: rybasdoc@mail.ru

Эпидемиология

ТЭЛА – распространенное ургентное состояние с высокой летальностью, занимающее третье место среди причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным популяционных исследований, частота ТЭЛА составляет 0,5-2 на

тысячу населения в год. Учитывая тесную связь между ТЭЛА и тромбозом глубоких вен (ТГВ), оба этих состояния объединены термином «венозный тромбоэмболизм».

Выделяют ряд врожденных и приобретенных факторов риска ТГВ и ТЭЛА. Факторами риска возникновения ТГВ и ТЭЛА являются: пожилой возраст; гиподинамия, иммобилизация; хирургические операции; злокачественные новообразования; хроническая сердечная недостаточность; варикозное расширение вен ног; ТГВ и ТЭЛА в анамнезе; беременность и роды; травмы; применение оральных контрацептивов; гепарин-индуцированная тромбоцитопения; ожирение; некоторые заболевания (болезнь Крона, эритремия, хроническая обструктивная болезнь легких, нефротический синдром, системная красная волчанка, пароксизмальная ночная гемоглобинурия); тромбофилия; курение; антифосфолипидный синдром.

Термином *«тромбофилия»* называют повышенную склонность к образованию тромбов в артериях и венах. Врожденная предрасположенность к тромбозам может быть обусловлена различными генетическим аномалиями. Наиболее частые врожденные аномалии: резистентность к активированному протеину С, вызываемая дефектом фактора V (Лейденская мутация); мутация типа 20 210А в гене, кодирующем протромбин; мутация с667Т гена метилентетрагидрофолатредуктазы; повышение уровня гомоцистеина; дефицит антитромбина III; дефицит протеина С; дефицит протеина S; повышение уровня факторов VIII, IX, XI.

Классификация

Согласно современным представлениям (рекомендации руководства Европейского общества кардиологов 2014 г.), предлагается использовать стратификацию больных на группы высокого и невысокого риска, а среди последних выделять подгруппы умеренного и низкого риска. Для определения риска рекомендуется ориентироваться на три группы маркеров: клинические, маркеры дисфункции правого желудочка (ПЖ), маркеры повреждения миокарда (табл. 1, 2).

Таблица 1

Маркеры риска ТЭЛА

Клинические маркеры	Маркеры дисфункции ПЖ	Маркеры повреждения миокарда
– шок – гипотензия (*снижение систолического АД<90 мм рт. ст. или падение АД на ≥40 мм рт. ст. в течение не менее чем 15 минут, вне связи с аритмией, гиповолемией или сепсисом*)	– ЭхоКГ-признаки дилатации, гипокинезии или перегрузки ПЖ – дилатация ПЖ по результатам МСКТ – повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или его N-концевого предшественника	– положительный тест на тропонин Т или I

Таблица 2

Стратификация риска ТЭЛА

Группы риска	Маркеры риска		
	клинические маркеры	маркеры дисфункции ПЖ	маркеры повреждения миокарда
Высокого	+	+*	+*
Умеренного	-	+ + –	+ – +
Низкого	-	-	-

* При наличии маркеров высокого риска (шока, гипотензии) подтверждения принадлежности к группе высокого риска за счет маркеров дисфункции ПЖ и повреждения миокарда не требуется.

По клиническому течению различают острое, подострое, рецидивирующее и молниеносное течение ТЭЛА:

- острое – внезапное начало, боль за грудиной, одышка, падение артериального давления, признаки острого лёгочного сердца;
- подострое – прогрессирующая дыхательная и правожелудочковая недостаточность, признаки инфарктной пневмонии, кровохарканье;
- рецидивирующее – повторные эпизоды одышки, немотивированные обмороки, коллапсы, признаки пневмонии, плеврита, лихорадка, появление или прогрессирование сердечной недостаточности, резистентной к проводимой терапии, появление и прогрессирование признаков подострого или хронического лёгочного сердца;
- молниеносное – смерть наступает в первые 10 минут (при закупорке основного ствола лёгочной артерии).

Клиническая картина

Клиническая картина ТЭЛА определяется количеством и калибром обтурированных лёгочных сосудов, темпами развития эмболического процесса и степенью возникших при этом гемодинамических расстройств. Обычно ТЭЛА манифестирует одним из трех клинических вариантов:

- внезапная одышка неясного происхождения – выявляются тахипноэ, тахикардия, отсутствуют признаки острой правожелудочковой недостаточности;
- острое легочное сердце – выявляются признаки острой правожелудочковой недостаточности, артериальная гипотензия, тахипноэ, тахикардия;
- инфаркт легкого – плевральная боль, одышка, возможно кровохарканье, инфильтрация ткани легкого по данным рентгенологического исследования.

Самым частым симптомом является внезапная одышка в покое. Одышка имеет инспираторный характер, не сопровождается ортопноэ. Наблюдаются бледность кожи с пепельным оттенком, цианоз; при эмболии ствола и главных легочных артерий выраженная синюшность кожных покровов, вплоть до чугунного оттенка.

Болевой синдром встречается в следующих вариантах: а) ангинозноподобный с локализацией боли за грудиной; б) лёгочно-плевральный (острая боль в грудной клетке, усиливающаяся при дыхании и кашле); в) абдоминальный (острая боль в правом

подреберье, сочетающаяся с парезом кишечника, упорной икотой), обусловленный воспалением диафрагмальной плевры, острым набуханием печени.

Синдром острого легочного сердца характеризуется следующими признаками: патологическая пульсация, акцент II тона и систолический шум во втором межреберье слева от грудины, пресистолический или протодиастолический «галоп» у левого края грудины, набухание шейных вен, печёночно-яремный рефлюкс (симптом Плеша). Характерный признак ТЭЛА – артериальная гипотензия, обусловленная значительным уменьшением притока крови к левому сердцу при эмболической блокаде лёгочного кровотока.

Кровохарканье наблюдается у $^1/_3$ больных вследствие инфаркта легкого; для него характерны боль в груди, гипертермия, плевральный выпот, ослабленное дыхание и мелкопузырчатые влажные хрипы на ограниченном участке (чаще над правой нижней долей) при аускультации легких.

Возможно развитие острой почечной недостаточности вследствие нарушения внутрипочечной гемодинамики (при коллапсе). Иногда наблюдаются церебральные расстройства, обусловленные гипоксией головного мозга: сонливость, заторможенность, головокружение, кратковременная или длительная потеря сознания, двигательное возбуждение или выраженная адинамия, судороги в конечностях, непроизвольные дефекация и мочеиспускание.

Инфаркт лёгкого развивается преимущественно при тромбоэмболии долевых и сегментарных ветвей лёгочной артерии. Формирование инфаркта лёгкого обычно начинается на вторые-третьи сутки после эмболизации. Клиническими признаками инфаркта лёгкого являются боли в грудной клетке, кровохарканье, одышка, тахикардия, крепитация, влажные хрипы над соответствующим участком лёгкого, повышение температуры тела. Боль в соответствующей половине грудной клетки появляется на 2-3-й день после тромбоэмболии. Она обусловлена реактивным плевритом над инфарцированным участком лёгкого, усиливается при глубоком дыхании, кашле, иногда при надавливании на соответствующие межрёберные промежутки. Кровохарканье при инфаркте лёгкого появляется у 10-50 % больных, возникает на 2-3-и сутки после легочной эмболии, т.е. в период формирования инфаркта лёгкого. В большинстве случаев кровохарканье скудное, продолжается несколько дней (иногда до 2-4 недель). Повышение температуры тела, как правило, наблюдается с 1-2-го дня болезни, сохраняется несколько дней (реже 1-3 недели). Притупление перкуторного звука, усиление голосового дрожания, влажные хрипы и крепитация отмечаются только при обширных инфарктах лёгкого и инфаркт-пневмониях. В период формирования инфаркта лёгкого появляется шум трения плевры, который выслушивается в течение нескольких часов или дней и исчезает по мере разрешения фибринозного плеврита или накопления в полости плевры экссудата.

Клинические проявления ТГВ зависят прежде всего от первичной локализации тромба. Флеботромбоз начинается на уровне подошвенной венозной дуги, задней большеберцовой или малоберцовой вены, поэтому его клинические проявления наблюдаются со стороны стопы или икроножных мышц: спонтанная боль в области стопы и голени, усиливающаяся при ходьбе; появление боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы (симптом Хоманса); при переднезаднем сжатии голени (симптом Мозеса); локальная болезненность при пальпации по ходу вен; наличие видимого отека голени и стопы или выявление асимметрии окружности голеней и бедер (более 1,5 см).

Диагностика

Тщательно собранный анамнез, оценка факторов риска ТГВ/ТЭЛА и клинической симптоматики определяют объем лабораторно-инструментальных исследований при ТЭЛА, которые можно разделить на две группы:

- *обязательные исследования*, которые проводятся у всех больных с подозрением на ТЭЛА (исследование газов артериальной крови, определение D-димера, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), обзорная рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография (ЭхоКГ), перфузионная/вентиляционная сцинтиграфия легких, ультразвуковая допплерография магистральных вен ног, компьютерная томография);
- *исследования по показаниям* (ангиопульмонография, измерение давления в полостях правого сердца, флебография).

Лабораторные исследования

При развитии ТЭЛА может наблюдаться снижение PaO2 менее 80 мм рт. ст. при нормальном или сниженном $PaCO_2$ (гипоксемия, респираторный алкалоз); характерно увеличение уровня общего билирубина. Осложнение ТЭЛА инфарктом сопровождается лейкоцитозом и увеличением СОЭ. Важное диагностическое значение имеет определение уровня D-димера, одного из продуктов деградации фибрина. Увеличение концентрации более 0,5 мг/л указывает на спонтанную активацию фибринолиза в ответ на венозный тромбоз и является диагностически значимым в отношении ТЭЛА при наличии клинических предпосылок. Нормальный уровень D-димера в плазме (менее 0,5 мг/л) позволяет с точностью выше 90 % отвергнуть предположение о ТЭЛА.

Электрокардиография

Изменения на ЭКГ наиболее специфичны и корригируют с тяжестью ТЭЛА. Признаки острой перегрузки правого желудочка достоверно чаще наблюдаются при эмболии ствола и главных ветвей легочной артерии, чем при поражении долевых и сегментарных ветвей. Наиболее значимыми ЭКГ-признаками ТЭЛА являются (рис. 1):

- признак McGinn-White ($S_IQ_{III}T_{III}$) – зубец S в отведениях I, aVL более 1,5 мм, новый или увеличивающийся зубец Q в отведении III (но не II), иногда в сочетании с отрицательным T в этих отведениях;

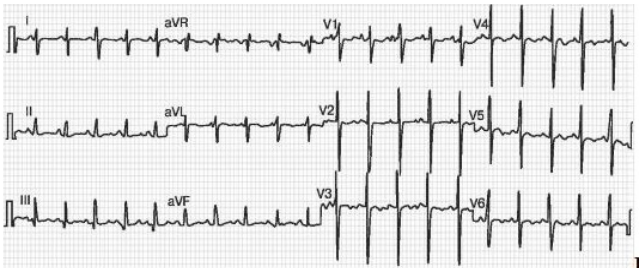


Рис. 1. Изменения на ЭКГ при ТЭЛА (признак S_IQ_{III}, признаки острой перегрузки ПЖ).

- смещение сегмента ST и отрицательные T в отведениях V1-V3(V4);
- неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса;
- смещение переходной зоны влево (глубокие зубцы S до V5-V6).

Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенологические признаки ТЭЛА малоспецифичны. Наиболее характерными симптомами являются: расширение верхней полой вены, тени сердца вправо и выбухание конуса легочной артерии. Расширение конуса легочной артерии проявляется сглаживанием талии сердца или выбуханием второй дуги за левый контур. Могут наблюдаться расширение корня легкого, его обрубленность и деформация на стороне поражения. При эмболии в одну из главных ветвей легочной артерии, в долевые или сегментарные ветви в случае отсутствия фоновой бронхолегочной патологии может наблюдаться обеднение («просветление») легочного рисунка (симптом Вестермарка) (рис. 2). Дисковидные ателектазы нередко предшествуют развитию инфаркта легкого. Рентгенологическая картина инфаркта легкого может ограничиваться признаками плеврального выпота, объем которого варьирует от 200-400 мл до 1-2 литров. Типичная картина инфаркта легкого обнаруживается не ранее второго дня заболевания в виде чётко очерченного затемнения треугольной формы с основанием, расположенным субплеврально, и вершиной, направленной в сторону ворот.

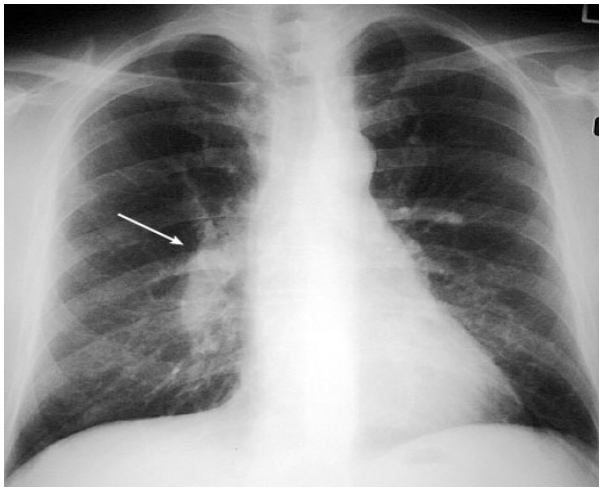


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной полости больного с ТЭЛА. Стрелкой показано расширение, деформация корня лёгкого, выбухание конуса легочной артерии.

Эхокардиография

ЭхоКГ позволяет визуализировать тромбы в полостях правого сердца, оценивать гипертрофию правого желудочка, степень легочной гипертензии. ЭхоКГ выполняет роль «сортировочного» метода обследования: не дает возможности подтвердить диагноз ТЭЛА, однако достоверно позволяет исключить её и своевременно направить диагностический поиск в другом направлении. Эхокардиографическими признаками ТЭЛА являются: гипокинезия и дилатация правого желудочка; парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; трикуспидальная регургитация; отсутствие/уменьшение инспираторного спадения нижней полой вены; дилатация легочной артерии; признаки легочной гипертензии; тромбоз полости правого предсердия и желудочка.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

Метод основан на визуализации периферического сосудистого русла легких с помощью макроагрегатов альбумина человека, меченного 99mTc или 125I. Для дефектов перфузии эмболического генеза характерны чёткая очерченность, треугольная форма и расположение, соответствующее зоне кровоснабжения пораженного сосуда (доля, сегмент); нередко множественность дефектов перфузии.

Ангиопульмонография

Ангиографическое исследование долгое время считалось «золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА. Характерный ангиографический признак ТЭЛА – дефект наполнения в просвете сосуда. Дефект наполнения может иметь цилиндрическую форму и значительный диаметр, что указывает на первичное формирование их в илеокавальном сегменте. Другим прямым признаком ТЭЛА является «ампутация» сосуда, т.е. «обрыв» его контрастирования.

Компьютерная томография

На сегодняшний день признана наиболее приемлемым методом подтверждения наличия тромба в легочных сосудах. У больных высокого риска достаточно обычной (однодетекторной) компьютерной томографии (КТ), чтобы подтвердить или исключить ТЭЛА. У пациентов невысокого риска рекомендуется использовать мультиспиральную КТ, позволяющую получать высококачественное изображение легочных сосудов, определять точную локализацию тромбоэмболов. Для ТЭЛА характерен ряд КТ-признаков: дефект наполнения; симптом локального расширения; симптом «ампутации» сосуда. Косвенные КТ-признаки ТЭЛА: симптом Вестермарка, инфаркт легкого, гидроторакс, гидроперикард, дисковидные ателектазы.

Диагностика ТГВ

Наиболее информативными методами диагностики ТГВ являются дуплексное ультразвуковое исследование и допплерография. Признаки тромбоза при ультразвуковом сканировании: неподатливость стенок вены при сдавлении, по-

вышенная эхогенность по сравнению с движущейся кровью, отсутствие кровотока в пораженном сосуде.

Лечение

Лечебные мероприятия при ТЭЛА направлены на нормализацию (улучшение) перфузии легких и предотвращение развития тяжелой хронической постэмболической легочной гипертензии. При подозрении на ТЭЛА рекомендуется:

- соблюдение строгого постельного режима с целью предупреждения рецидива;
- катетеризация вены для проведения инфузионной терапии;
- внутривенное (в/в) болюсное введение 10 000 ЕД гепарина;
- ингаляция кислорода через носовой катетер;
- при развитии кардиогенного шока назначение внутривенной инфузии допамина, реополиглюкина, при присоединении инфаркт-пневмонии – антибиотиков.

Стратегия лечения ТЭЛА зависит от степени риска. Лечение ТЭЛА у пациентов высокого риска включает: проведение антикоагулянтной терапии; устранение системной гипотензии (допамин, добутамин); проведение оксигенотерапии; тромболитическую терапию. Если тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным, альтернативным методом реперфузии является хирургическая эмболэктомия. У пациентов невысокого риска (умеренного или низкого) рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ) или фондапаринукс натрия. Антикоагулянтная терапия продолжается не менее 5 дней.

Антикоагулянтная терапия

Для стартовой антикоагулянтной терапии при ТЭЛА одобрено использование нефракционированного гепарина в/в, НМГ подкожно (п/к) и фондапаринукса п/к. После первоначального в/в струйного введения 10 000 ЕД гепарина переходят на один из следующих режимов лечения: непрерывную внутривенную инфузию со скоростью 1000 ЕД/ч; прерывистое в/в введение по 5000 ЕД каждые 4 часа; подкожное введение препарата по 5000 ЕД каждые 4 часа. Независимо от способа и кратности введения суточная доза гепарина должна быть не менее 30 000 ЕД. Продолжительность гепаринотерапии – не менее 7-10 дней.

Лабораторный контроль при проведении гепаринотерапии осуществляют путем определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое при оптимальном уровне гипокоагуляции в 1,5 – 2 раза превышает исходный показатель. АЧТВ определяют каждые 4 часа инфузии или перед очередным в/в или п/к введением, пока дважды не будет обнаружено его удлинение в 1,5-2 раза по сравнению с исходным значением.

При лечении ТЭЛА используются НМГ, которые назначаются подкожно 2 раза в сутки в течение 10 дней: фраксипарин по 0,1 мл на 10 кг массы тела больного; фрагмин по 100 МЕ/кг, клексан по 100 МЕ/кг.

Антикоагулянты непрямого действия (варфарин) назначают в тот же день, когда начинается введение антикоагулянтов прямого действия. Адекватность дозы непрямых антикоагулянтов контролируется путем определения МНО (международного нормализованного отношения), которое должно быть на уровне 2,0-3,0. Рекомендуется использовать начальные дозы варфарина 5 или 7,5 мг, хотя у пациентов моложе 60 лет и без серьезной сопутствующей патологии безопасной является начальная доза 10 мг. Продолжительность лечения непрямыми антикоагулянтами должна составлять не менее 3 месяцев, после рецидива флеботромбоза или ТЭЛА – 12 месяцев и более.

Фондапаринукс натрия (торговое название Арикстра, синтетический селективный ингибитор фактора Ха) вводится подкожно 1 раз в сутки в трёх режимах дозировок в зависимости от массы тела пациента: 5 мг (<50 кг), 7,5 мг (50-100 кг) или 10 мг (>100 кг). Ривароксабан (торговое название Ксарелто) представляет собой селективный ингибитор фактора Ха, предназначен для орального приема и не требует лабораторного контроля в отличие от варфарина. Схема лечения ривароксабаном: 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня, затем по 20 мг 1 раз в день. Является заменой традиционной терапии эноксапарином/антагонисты витамина К при лечении острого ТГВ и ТЭЛА и вторичной профилактики тромбоэмболических событий.

Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия является методом выбора для больных ТЭЛА высокого риска, может быть использована у больных умеренного риска и не показана больным низкого риска. Применение тромболитических препаратов может быть эффективным, если симптомы заболевания появились в пределах 14 дней. Схема введения тромболитических препаратов представлена в таблице 3. Выделяют абсолютные и относительные противопоказания к тромболитической терапии. К абсолютным относят: геморрагический инсульт или инсульт неясного происхождения любой давности; ишемический инсульт в течение предыдущих 6 месяцев; поражение или опухоль центральной нервной системы; большую травму/операцию/травму черепа в течение предыдущих 3 недель; желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца; кровотечение. Относительные противопоказания: транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 месяцев; пероральная антикоагулянтная терапия; травматичная реанимация; рефрактерная артериальная гипертензия (систолическое АД > 180 мм рт. ст.; диастолическое АД > 110 мм рт. ст.); беременность или первая неделя после родов; инфекционный эндокардит; тяжёлое заболевание печени; обострение язвенной болезни.

Таблица 3

Схема тромболитической терапии при ТЭЛА

Препарат	Доза (в/в)
Стрептокиназа	1) обычная схема: 250 000 ЕД в течение 30 минут затем 100 000 ЕД/ч в течение 12-24 часов
	2) ускоренная схема: 1500 000 ЕД в течение 2-3 часов
Альтеплаза	1) обычная схема: 100 мг на протяжении 2 часов
	2) ускоренная схема: 0,6 мг/кг массы тела на протяжении 15 минут (максимальная доза 50 мг)
Урокиназа	1) обычная схема: 4400 ЕД/кг в течение 10 мин., затем 4400 ЕД/кг в час в течение 12-24 часов
	2) ускоренная схема: 3 000 000 ЕД в течение 2 часов

Чрескожная катетерная эмболэктомия и фрагментация тромба

Чрескожные методы восстановления проходимости частично окклюзированных ствола легочных артерий или основных ветвей легочных артерий могут сохранить жизнь некоторым пациентам, относящимся к группе высокого риска. Хотя их эффективность подтверждают только отдельные описания или серии случаев, подобные методы могут быть альтернативой тромболизису у пациентов с абсолютными противопоказаниями к введению тромболитических средств, а также дополнением к тромболитической терапии при сохранении нарушений гемодинамики.

Профилактика

Профилактика ТЭЛА основывается на предупреждении развития флеботромбоза ног, его ранней диагностике и своевременном лечении. Немедикаментозные меры профилактики включают: раннюю активизацию больных в послеоперационном периоде, при инфаркте миокарда, инсульте головного мозга; бинтование эластическими бинтами голеней и бедер; перемежающуюся пневматическую компрессию манжетами, наложенными на голени. Медикаментозная коррекция системы гемостаза осуществляется с помощью малых доз гепарина, который назначается подкожно по 5000 ЕД каждые 8-12 ч. Лечение начинают за 2 часа до операции и продолжают в течение 7-10 дней после нее либо вплоть до выписки больного из стационара. При необходимости гепарин продолжают вводить в амбулаторных условиях. Основными методами хирургической профилактики являются тромбоэктомия, перевязка магистральных вен (бедренной вены ниже устья глубокой вены бедра), пликация нижней полой вены и имплантация кава-фильтров.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев, И. Н. Венозный тромбоэмболизм и тромбоэмболия легочной артерии / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова. – М: ООО Издательство «Медицинское информационное агенство», 2013. – 512 с.
2. Гиляров, М. Ю. Тромбоэмболия легочной артерии: диагностика, лечение и профилактика / М. Ю. Гиляров. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010 г. – 80 с.
3. Кемпбелл, И. А. Руководство Британского торакального общества по ведению больных с предполагаемой тромбоэмболией легочных артерий / И. А. Кемпбелл, А. Феннерти, А. Миллер // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 19-39.
4. Панченко, Е. П. Профилактика и лечение венозных тромбозов в клинике внутренних болезней / Е. П. Панченко // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2004 . – Т. 6, № 4. – С. 176-179.
5. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / Коллектив авторов // Флебология. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 1-37.
6. Ягода, А. В. Тромбоэмболия легочной артерии. / А. В. Ягода // Медицинский вестник Северного Кавказа.– 2006. – № 2. – С. 62-75.
7. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of cardiology // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1301-1336.
8. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of cardiology // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2276-2315.
9. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Heart J. – 2014 – Vol. 14. – P. 3-38.
10. Snow, V. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians / V. Snow, A. Qaseem, P. Barry [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146, № 3. – P. 204-210.
11. Segal, J. B. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism / J. B. Segal, J. Eng, L. J. Tamariz, E. B. Bass // Ann. Fam. Med. – 2007. – Vol. 5. – P. 63-73.
12. Segal, J. B. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline / J. B. Segal, M. B. Streiff, L. V. Hoffman [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 211-222.
13. Roy, P. M. Systematic review and metaanalysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism / P. M. Roy, I. Colombet, P. Durieux [et al.] // BMJ. –2005. – P. 259-267.
14. Tapson, V. F. Acute Pulmonary Embolism / V. F. Tapson // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1037-1052.

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А. В. РЫБАС
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции изложены вопросы клиники, диагностики и лечения тромбоэмболии лёгочной артерии, рассматриваются факторы риска развития тромбоза, роль врожденных тромбофилий. Представлены диагностические критерии тромбоэмболии лёгочной артерии, алгоритмы лечения. Особое внимание уделяется медикаментозной терапии, в том числе приводятся показания к тромболизису и режимы его проведения.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, тромбофилия, тромболизис

PULMONARY EMBOLISM

A. V. RYBAS
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents the questions of clinic, diagnostics and treatment of pulmonary embolism as well as risk factors for thrombosis and the role of congenital thrombophilia. The diagnostic criteria for pulmonary embolism and treatment algorithms are presented. Particular attention is paid to drug therapy, the indications for thrombolysis and the modes of its conduction are shown.

Key words: pulmonary embolism, thrombophilia, thrombolysis

УДК 616.711-002.72-007.274

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

П. В. Корой

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева, болезнь Мари-Штрюмпеля-Бехтерева) – хроническое системное воспалительное анкилозирующее заболевание суставов осевого скелета (крестцово-подвздошных, позвоночника), а также периферических суставов, энтезисов и внутренних органов.

Эпидемиология

Распространенность болезни коррелирует с частотой антигена HLA-B27 в популяции и варьирует от 0,15 % до 2,0 %. Частота заболевания в России составляет 0,01-0,09 %. Болеют преимущественно мальчики-подростки и молодые мужчины (16-30 лет); начало процесса в возрасте старше 40-45 лет маловероятно. Соотношение мужчин и женщин 4:1 – 9:1. Клиническая картина не зависит от пола и наличия HLA-B27.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания неизвестна. Важное значение имеет генетическая предрасположенность, маркером которой является антиген HLA-B27, встречающийся у 90-95 % больных. Выделяют рецепторную теорию и теорию молекулярной мимикрии патогенеза анкилозирующего спондилоартрита. Согласно *рецепторной теории*, антиген HLA-B27 из-за аномалий в его структуре становится рецептором для этиологического фактора (бактериального антигена, вируса и др.) с образованием комплекса, который активирует цитотоксические Т-лимфоциты (CD8+), способные повреждать клетки или ткани, где расположены молекулы антигена. На основании *теории молекулярной мимикрии* повреждающий агент (клебсиелла, иерсиния, энтеробактер, шигелла, хламидии) имеет сходные с HLA-B27 свойства, в результате чего последний распознается иммунной системой как чужеродный агент. Развивается иммуновоспалительный процесс с поражением крестцово-подвздошных сочленений, межпозвонковых, реберно-позвоночных, реже периферических суставов.

Классификация

Выделяют идиопатический анкилозирующий спондилит и вторичный анкилозирующий спондилит (при псориатическом артрите, реактивном артрите, спондилоартриты, ассоциированные с язвенным колитом и болезнью Крона).

По форме:

– центральная форма;

– периферическая форма.

По активности болезни:

Для оценки активности используется индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index). Значения индекса BASDAI 40 и более единиц свидетельствуют о высокой активности заболевания.

По рентгенологической стадии сакроилеита (по классификации Kellgren):

0 – отсутствие изменений;

Корой Павел Владимирович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru

I – подозрение на наличие изменений (отсутствие конкретных изменений);

II – минимальные изменения (небольшие, локальные области эрозий или склероза при отсутствии сужения щели);

III – безусловные изменения (умеренный или значительный сакроилеит с эрозиями, склерозом, расширением, сужением или частичным анкилозом);

IV – далеко зашедшие изменения (полный анкилоз).

По степени функциональных нарушений:

Для оценки степени функциональных нарушений используется индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondilitis Functional Index). Показатели индекса BASFI 40 и более единиц свидетельствуют о значительных функциональных нарушениях.

Диагностические критерии

Для постановки диагноза анкилозирующего спондилита применяются модифицированные Нью-Йоркские критерии (табл.), обладающие высокой чувствительностью (83 %) и специфичностью (98 %).

Таблица

Диагностические критерии анкилозирующего спондилита

Клинические критерии: – боль и скованность в нижней части спины (в течение не менее 3 месяцев), уменьшающиеся после физических упражнений, но сохраняющиеся в покое; – ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскости (для оценки движений в сагиттальной плоскости используют тест Райта-Шобера, а во фронтальной плоскости – боковые наклоны туловища); – ограничение дыхательной экскурсии грудной клетки по сравнению с показателями у здоровых лиц (в зависимости от пола и возраста).
Рентгенологический критерий: двусторонний (II-IV стадия по классификации Kellgren) или односторонний (III-IV стадия по классификации Kellgren) сакроилеит.

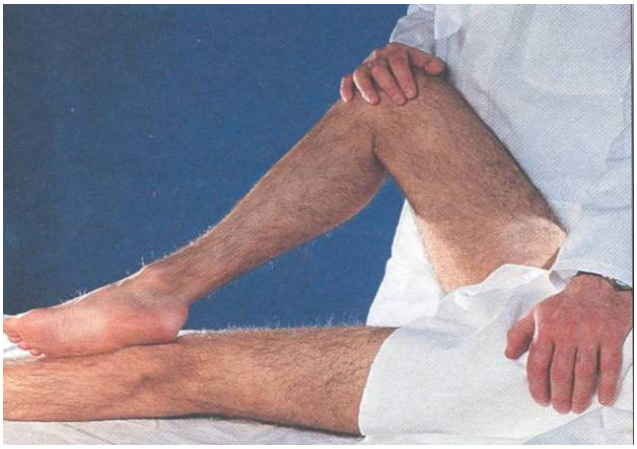
Примечание. При наличии рентгенологического и минимум одного клинического критерия диагноз считается достоверным.

Клиническая картина

Сакроилеит

Сакроилеит всегда развивается при анкилозирующем спондилите. У 20-43 % больных отмечаются постоянные альтернирующие боли в пояснично-крестцовой области, в области ягодиц, монотонного характера, усиливающиеся во второй половине ночи и утром, при сгибании, разгибании, иррадиирующие в обе ноги. Уменьшение болей наступает после утренней активизации, легких физических упражнений, приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Клинические симптомы двустороннего сакроилеита положительны в начале заболевания и не выявляются при развитии анкилоза илеосакральных суставов (рис. 1):

А



Б

Рис. 1. Симптомы сакроилеита (А – симптом Кушелевского-1, Б – симптом Кушелевского-Патрика).

- Симптом *Макарова-1* – болезненность при поколачивании по крестцу;
- Симптом *Макарова-2* – болезненность в области илеосакральных суставов при раздвигании и сдвигании ног, которые захватываются врачом выше области голеностопных суставов в положении больного на спине;
- Симптом *Кушелевского-1* – болезненность в области илеосакральных суставов при надавливании на верхние передние ости подвздошных костей в положении больного на спине;
- Симптом *Кушелевского-2* – болезненность в области илеосакральных суставов при надавливании на крыло подвздошной кости в положении больного на боку;
- Симптом *Кушелевского-Патрика* – болезненность в области илеосакрального сустава при одновременном надавливании на внутреннюю поверхность согнутого под углом 90° и отведенного коленного сустава и верхнюю переднюю ость противоположного крыла подвздошной кости (положение больного на спине).

Спондилит

Характерно каудо-краниальное распространение процесса. Воспалительный процесс начинается с поясничного отдела позвоночника с появлением постоянной ноющей боли, усиливающейся в покое, ночью (воспалительный ритм боли), сопровождающейся утренней скованностью, которые уменьшаются при движениях, после горячего душа, приеме НПВП. Со временем боли распространяются на грудной (при вовлечении реберно-позвоночных суставов боли иррадиируют в грудную клетку, усиливаются при кашле, чихании, глубоком вдохе) и шейный отделы позвоночника. Развиваются скованность и напряжение мышц спины с последующей их атрофией. С развитием анкилозирования позвоночника – уменьшение болей и ограничение движений (чувство «одеревенелости» позвоночника) в пояснично-крестцовом отделе (ограничение сгибания, разгибания, наклонов в стороны, ротации), грудном отделе (ограничение экскурсии легких, осуществление дыхания за счет диафрагмы), шейном отделе (утрата способности к ротации головы, прижиманию подбородка к грудине; взгляд в сторону возможен при повороте всего тела). Выявляются положительные симптомы ограничения подвижности позвоночника:

- *Форестье* – наличие промежутка между стеной и затылком при попытке больного прижаться к стене;
- *подбородок-грудина* – наличие расстояния между подбородком и грудиной при максимальном наклоне головы вперед;
- *Отта* – при максимальном наклоне больного вперед измерение динамики расстояния между заранее отмеченными в вертикальном положении двумя точками: первая соответствует остистому отростку 1-го грудного позвонка, вторая располагается на 30 см ниже первой. При ограничении подвижности грудного отдела позвоночника расстояние увеличивается меньше чем на 5 см;
- *сниженной экскурсии легких* – при ограничении подвижности реберно-позвоночных суставов разность на высоте максимальных вдоха и выдоха на уровне IV межреберья менее 5 см у женщин и менее 6 см у мужчин;
- *Райта-Шобера* – при наклоне больного вперед измерение динамики расстояния между заранее отмеченными в вертикальном положении двумя точками: первая соответствует месту пересечения оси позвоночника с линией, соединяющей боковые углы ромба Михаэлиса (линия 5-го поясничного позвонка), вторая располагается на 10 см выше первой. При ограничении подвижности поясничного отдела позвоночника расстояние увеличивается меньше чем на 4-5 см;
- *Томайера* – больной наклоняется вперед и пытается достать пол вытянутыми пальцами рук, сомкнув ноги вместе и не сгибая их в коленных суставах. В норме расстояние между кончиком среднего пальца и полом составляет 0-10 см, при анкилозирующем спондилоартрите оно существенно больше. Прием используется для оценки подвижности позвоночника в целом.

Изменение осанки: формирование «позы просителя» при развитии грудного гиперкифоза и шейного гиперлордоза с наклоном вперед и сгибанием ног в коленных суставах или «позы гордеца», «доскообразной спины» при выпрямлении физиологических изгибов.

Артрит

Периферический артрит отмечается у 50 % пациентов. Чаще встречается моно- или несимметричный олигоартрит нижних конечностей (тазобедренных, коленных, голеностопных суставов), реже височно-челюстных, грудиноключичных, грудинореберных, плюснефаланговых и плечевых суставов. Артрит носит хроническое течение, но с меньшей скоростью прогрессирования, деструкции и функциональных нарушений, чем при ревматоидном артрите. Прогностически неблагоприятным является двусторонний коксит, чаще развивающийся в детском возрасте и характеризующийся развитием остеофитов головки бедренной кости, сужением суставной щели и анкилоза.

Энтезит

Энтезиты клинически проявляются в области пяток, локтевых, плечевых, коленных и тазобедренных суставов. В воспалительный процесс могут вовлекаться подлежащая кость (остит) с развитием эрозий, оссификацией и костной пролиферацией, сухожилия (тендинит пяточного сухожилия, проявляющийся ахиллодинией), оболочки сухожилий (тендосиновит сгибателей пальцев с появлением картины дактилита), апоневрозы (подошвенный апоневрозит), капсула суставов (капсулит), синовиальные сумки (бурсит в области большого вертела бедренной кости). Возможно поражение энтезисов межостистых связок позвоночника, сухожилий мышц, прикрепляющихся к крыльям подвздошной кости.

Поражение глаз

Поражение глаз встречается в 25-30 % случаев. Характерно развитие острого переднего, рецидивирующего увеита с односторонней локализацией воспаления (проявляющегося болями, фотофобией, нарушениями зрения); возможно попеременное поражение обоих глаз. Реже встречаются задний увеит, склерит, эписклерит, воспаление стекловидного тела, патология зрительного нерва.

Поражение сердца и аорты

Кардиальные проявления наблюдаются в 20-50 % случаев, и не связаны с клиническими проявлениями и активностью болезни, тяжестью по-

ражения позвоночника и суставов. Развиваются аортит, вальвулит аортального клапана и поражение проводящей системы сердца, которые у большинства больных протекают бессимптомно (выявляются по данным ЭхоКГ и ЭКГ).

Аортит с вовлечением луковицы аорты, створок клапана, синусов Вальсальвы, реже – перепончатой части межжелудочковой перегородки сопровождается последующим развитием их фиброза, что приводит к расширению аорты и относительной недостаточности аортального клапана. Возможно изолированное воспаление и фиброз створок аортального клапана с формированием недостаточности клапана аорты. Нарушения проводимости отмечаются у 35 % больных, полная атриовентрикулярная блокада регистрируется в 1-9 % случаев. В основе нарушений проводящей системы лежит патология атриовентрикулярного узла, воспалительное поражение сосудов, кровоснабжающих проводящую систему, и распространение патологического процесса с перепончатой на мышечную часть межжелудочковой перегородки (при аортите). Описаны случаи бессимптомного перикардита.

Поражение почек

Доброкачественная IgA-нефропатия (гломерулонефрит, обусловленный иммунными комплексами, содержащими IgA) проявляется микрогематурией, небольшой протеинурией, повышенным уровнем IgA в крови. Может сочетаться с инфекциями верхних дыхательных путей. Редко развивается амилоидоз почек. Имеются данные о повышенной частоте мочекаменной болезни.

Поражение легких

Двусторонний медленно прогрессирующий фиброз легких в области верхушек («псевдотуберкулезное поражение») с появлением в ряде случаев полостей, в которых обнаруживаются актиномицеты. Могут развиваться бронхоэктатическая болезнь, интерстициальный легочный фиброз и эмфизема.

Поражение кишечника

Бессимптомный микроскопический колит с локализацией изменений в толстой кишке и в терминальном отделе тонкой кишки выявляется при эндоскопическом исследовании у $^{2}/_{3}$ больных.

Конституционные проявления

Лихорадка (преимущественно у детей и подростков в виде субфебрилитета), лимфоаденопатия, снижение массы тела, общая слабость, утомляемость.

Диагностика

Лабораторное исследование

Общий анализ крови: повышение СОЭ, реже гипохромная анемия, тромбоцитоз.

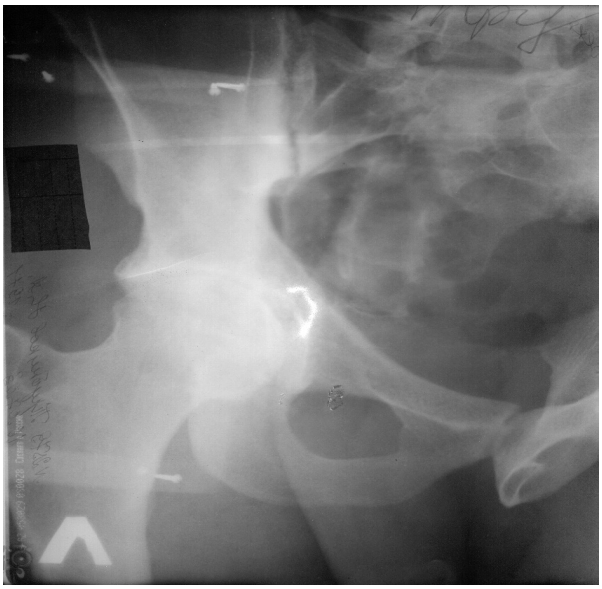
Общий анализ мочи: протеинурия при амилоидозе почек.

Биохимическое исследование крови: повышение острофазовых маркеров воспаления (α_2- и γ-глобулинов, С-реактивного белка, фибриногена), нормальное содержание мочевой кислоты, отсутствие ревматоидного фактора. Лабораторные показатели воспаления плохо коррелируют с активности болезни и результатами терапии.

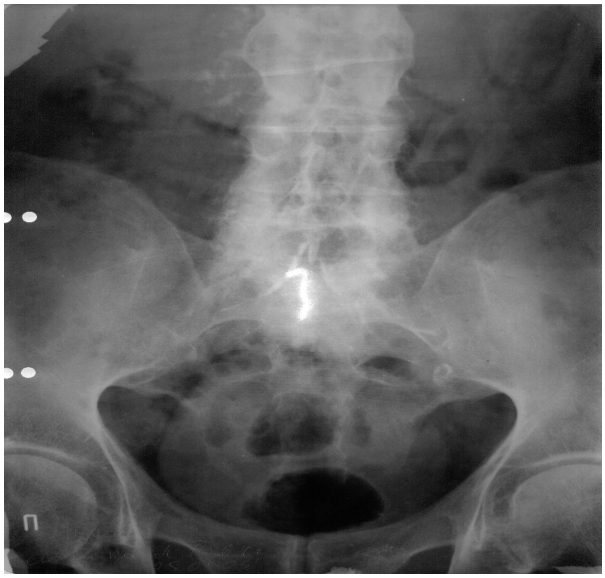
Иммунологическое исследование: выявление антигена HLA-B27 в 90-95 % случаев.

Инструментальные исследования

Рентгенография илеосакральных сочленений: расширение суставной щели вследствие околосуставного остеопороза, очаговый околосуставной остеосклероз, которые затем сменяются сужением, нечеткостью, неровностью суставной щели; костные эрозии, в дальнейшей эволюции – анкилоз (рис. 2, 3).



А



Б

Рис. 2. Рентгенологические признаки при анкилозирующем спондилоартрите (А – сакроилеит в виде сужения суставной щели илеосакрального сочленения, неровности суставных поверхностей, нечеткости контуров, Б – анкилоз илеосакральных сочленений, костные мостики – синдесмофиты между прилежащими позвонками вследствие оссификации периферических отделов межпозвонковых дисков, оссификация связок позвоночника и костей таза).

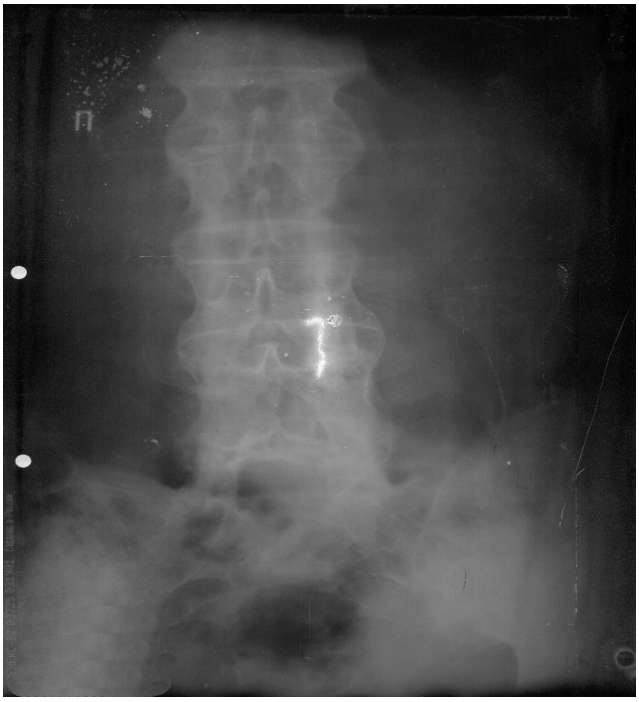


Рис. 3. Рентгенологические признаки при анкилозирующем спондилоартрите (анкилоз илеосакральных сочленений, симптом «бамбуковой палки»).

Для ранней диагностики сакроилеита используется компьютерная томография или магнито-резонансная терапия.

Рентгенография позвоночника: окостенение межпозвонковых дисков; появление синдесмофитов – костных мостиков, огибающих межпозвонковые диски и соединяющих края поверхностей выше- и нижележащих тел позвонков; оссификация (кальцификация) спинальных связок. Позвоночник приобретает вид «бамбуковой палки» (рис. 2, 3).

Дифференциальная диагностика

Болезнь Шейермана-Мау, остеопороз, остеохондроз позвоночника, инфекционный спондилодисцит, болезнь Форестье, ревматоидный артрит, псориатический артрит, реактивный артрит и др.

Общие принципы лечения

Кинезитерапия – ежедневное выполнение комплекса упражнений, направленных на поддержание максимально возможного объема движений в позвоночнике и крупных суставах и укрепление скелетных мышц (лечебная гимнастика, плавание, массаж мышц спины). Нежелательна длительная езда на велосипеде.

Медикаментозное лечение направлено на уменьшение болей, подавление воспалительно-экссудативных явлений и активности, замедление прогрессирования заболевания.

- Нестероидные противовоспалительные препараты. Применяют индометацин и диклофенак, реже – нимесулид и ацеклофенак, в отдельных случаях назначают другие НПВП. В начале используется максимальная суточная доза с индивидуальным подбором числа приемов в течение суток. В случае стихания боли и скованности НПВП используются по мере необходимости.
- Глюкокортикоиды
  - Системная терапия коротким курсом при высокой активности (высокие значения индекса BASDAI): метилпреднизолон внутривенно капельно в дозе 500-1000 мг/сут или дексаметазон внутривенно капельно в дозе 60-120 мг/сут в течение 1-3 дней.
  - Локальная терапия при периферическом артрите, энтезите в случаях недостаточной эффективности НПВП.
  - Пероральная терапия глюкокорикоидами при остром переднем увеите, кардите, вальвулите, аортите, IgA-нефропатии, высокой лихорадке.
- Сульфаниламиды: сульфасалазин (суточная доза 2-3 г) после еды с добавлением фолиевой кислоты.
- Ингибиторы фактора некроза опухоли-α: инфликсимаб (Ремикейд) применяется в случаях высокой стойкой активности болезни в виде внутривенных инфузий в дозе 5 мг/кг. Через 2 и 6 недель после первого введения назначаются дополнительные инфузии, затем при улучшении состояния инфузии повторяют каждые 6-8 недель.

Хирургическое лечение. Протезирование клапанов при выраженной их недостаточности, установка искусственного водителя ритма при полной атриовентрикулярной блокаде, эндопротезирование тазобедренных суставов.

Показания к консультациям специалистов: инструктор по лечебной физкультуре – все пациенты с анкилозирующим спондилитом, окулист – увеит, кардиолог (кардиохирург) – недостаточность аортального клапана или нарушения атриовентрикулярной проводимости, ортопед – значительное нарушений функции тазобедренных, коленных суставов, выраженный кифоз.

Прогноз

Течение анкилозирующего спондилита плохо поддается прогнозированию. Смертность при анкилозирующем спондилите в 1,5 раза в выше, чем в популяции. Основными причинами смерти являются сердечно-сосудистая патология и амилоидоз. Прогностически неблагоприятные факторы при анкилозирующем спондилите: развитие болезни в детском возрасте, раннее поражение тазобедренных суставов, глаз, аорты, низкая эффективность НПВП, «сосискообразное»поражение пальцев, СОЭ более 30 мм/час.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение отдельных форм ревматических заболеваний с позиции доказательной медицины. – Учебно-методическое пособие. – С. К. Аджигайтканова. – М., ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2013. – 52 с.
2. Клиническая ревматология (руководство для врачей) / под ред. чл.-корр. РАМН проф. В. И. Мазурова. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2005. – 520 с.
3. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
4. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2008. – 720 с.
5. Ягода, А. В. Заболевания суставов в практике терапевта: учебно-методическое пособие для студентов старших курсов и врачей / А. В. Ягода, П. В. Корой. – Ставрополь: Ставропольсервисшкола, 2004. – 121 с.
6. Braun, J. Ankylosing spondylitis / J. Braun, J. Sieper // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 1379-1390.
7. Fouque-Aubert, A. Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials / A. Fouque-Aubert, L. Jette-Paulin, C. Combescure [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 69, № 10. – P. 1756-1761.
8. Jadon, D. R. Juvenile versus adult-onset ankylosing spondylitis – clinical, radiographic, and social outcomes: a systematic review // D. R. Jadon, A. V. Ramanan, R. Sengupta // J. Rheumatol. – 2013. – Vol. 40, № 11. – P. 1797-1805.
9. Lubrano, E. Tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy and rehabilitation for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review / E. Lubrano, A. Spadaro, G. Amato [et al.] // Semin. Arthritis. Rheum. – 2015. – Vol. 44, № 5. – P. 542-550.
10. Stolwijk, C. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis / C. Stolwijk, A. van Tubergen. J. D. Castillo-Ortiz, A. Boonen // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74, № 1. – P. 65-73.

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ

П. В. КОРОЙ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения анкилозирующего спондилита. Представлены диагностические критерии анкилозирующего спондилита.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, сакроилеит, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение

ANKYLOSING SPONDILITIS

P. V. KOROY
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents issues of etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis. The diagnostic criteria for ankylosing spondylitis are presented.

Key words: ankylosing spondilitis, sacroileitis, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment

УДК 616.131.3-002-053.2/3

СИНДРОМ КАВАСАКИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ДЕМОНСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

С. В. Долбня [1], А. П. Емцова [1], Т. Г. Дрепа [2], И. Г. Кузнецова [1]

[1] ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Ставрополь
[2] ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница», Ставрополь

Долбня Светлана Викторовна, ассистент кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89280082660;
e-mail: svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Емцова Алиса Павловна, студентка педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: (8652) 352339; e-mail: alya.roc@mail.ru

Дрепа Тамара Григорьевна, зав. кардиоревматологическим отделением ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница»;
тел.: 89187798058

Кузнецова Ирина Георгиевна, к. м. н., доцент кафедры педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89188600244;
e-mail: irinakuznetsowa.kuznetsjva@yandex.ru

Синдром Кавасаки (слизисто-кожный лимфонодулярный синдром) – остро протекающий системный васкулит, который преимущественно встречается у детей первых 5 лет жизни и характеризуется развитием иммунного васкулита в артериях мелкого и среднего калибра с возможным поражением коронарных и других артерий (табл. 1) [5].

Таблица 1

Классификация системных васкулитов согласно МКБ X пересмотра (ВОЗ, 1995)

Шифр по МКБ	Системные поражения соединительной ткани (М 30-М 36)
М30	Узелковый полиартериит и родственные состояния
М30.0	Узелковый полиартериит
М30.1	Полиартериит с поражением легких (Чарга-Стросса), аллергический и гранулематозный ангиит
М30.2	Ювенильный полиартериит
М30.3	Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром (Кавасаки)
М30.8	Другие состояния, связанные с узелковым полиартериитом, полиангиит, перекрестный синдром

До сих пор заболевание недостаточно известно в профессиональном сообществе, поэтому нередко выставляется неверный диагноз. Результатом ошибок в диагностике и отсутствия адекватной терапии является формирование у пациентов аневризм коронарных артерий, которое отмечается в 25 % случаев при полном синдроме Кавасаки, и в 40 % – при неполном клиническом варианте [5]. Если начать лечение данного заболевания в первые 10 дней с использованием иммуноглобулина для внутривенного введения (ИГВВ), то риск формирования коронарных аневризм снижается до 3-5 % [10]. Основная цель педиатров, лечащих пациентов с синдромом Кавасаки – профилактика возникновения аневризм коронарных артерий, а в случае их формирования – продолжительное наблюдение для снижения риска коронарного тромбоза, своевременного выявления стеноза коронарных артерий, профилактики и лечения ишемических поражений сердца [6, 7].

История описания

Заболевание описал японский педиатр T. Kawasaki в 1967 году, изначально назвав его «фебрильный окуло-оро-кутанео-акродесквамативный синдром с негнойным шейным лимфаденитом или без него». Впервые в январе 1961 года он поставил этот диагноз у четырёхлетнего мальчика с длительной лихорадкой неизвестной этиологии, а к моменту первого описания в литературе с 1961 по 1967 г. T. Kawasaki наблюдал 50 случаев этого заболевания [15].

В 1974 году статья T. Kawasaki [16] была опубликована в журнале «Pediatrics» Американской Академии Педиатрии (AAP), после чего публикации о новых случаях этого заболевания стали появляться в разных странах. Примечательно, что именно в 1974 году в Японии было произведено первое аортокоронарное шунтирование ребёнку 4 лет с инфарктом миокарда, окклюзией правой коронарной и передней нисходящей артерии в результате перенесённого синдрома Кавасаки. Вскоре появилась статья «Слизисто-кожный лимфонодулярный синдром в США» М. Мелиш и Р. Хикса, которые наблюдали это заболевание на Гавайях [20].

Первые клинические наблюдения синдрома Кавасаки в России описали Г. Д. Дорофеева, Н. Г. Зернов, Л. В. Брегель и соавт. в 1982 году, а наиболее полные обзоры литературы в России принадлежат Г. А. Лыскиной (1984, 2007, 2014) и Ю. М. Белозерову (1995) [3, 4, 5, 8, 12]. С середины 1990 гг. Л. В. Брегель и В. М. Субботин анализировали случаи заболевания детей в Иркутске [1, 2].

Эпидемиология

Синдром Кавасаки чаще встречается в Японии и Корее, в 2008 году частота достигла 218,6 на 100 000 детей в возрасте до 4 лет. В странах Европы частота колеблется от 3,9 до 14,7:100 000 детей до 5 лет [5]. У пациентов моложе 6 месяцев он встречается реже и может иметь тяжелое течение [8]. В России, к сожалению, до настоящего времени нет официальной статистики заболеваемости и распространённости синдрома Кавасаки.

Полученные за последние годы данные показывают, что болеют преимущественно дети в возрасте до 5 лет (76-85 %). Максимально подвержены заболеванию дети до 1 года, соотношение мальчиков и девочек составляет 1,3-1,7:1 [7, 12].

Синдром Кавасаки встречается у представителей всех рас, однако чаще – в азиатских странах. Прослеживается сезонность заболеваемости. Так в Японии отмечаются сезонные пики в январе и в летние месяцы, в США – зимой и ранней весной. В Москве и Московской области случаи синдрома Кавасаки наблюдаются на протяжении всего года, нарастая по мере похолодания и затем в весенние месяцы [1].

В последние годы появляются сообщения о случаях синдрома Кавасаки у взрослых в возрасте от 20 до 30 лет. Имеются данные о случаях внезапной сердечной смерти у лиц старше 35 лет, возникших после перенесённого в детском возрасте синдрома Кавасаки [24].

Этиология

До настоящего времени причина болезни не установлена, но предполагается, что существует некий инфекционный возбудитель, который действует как триггер и провоцирует развитие иммунного васкулита с выраженным тропизмом к коронарным артериям [5].

В качестве возможных возбудителей рассматривались вирусы (Эпштейна-Барр, ретровирус, парвовирус В19), бактерии (стафилококки, стрептококки, грибы рода Candida, риккетсии, спирохеты) и бактериальные токсины, но в ко-

ронарных артериях у погибших пациентов данные возбудители не выявляются [17]. В настоящий момент ни один из этих возбудителей не подтверждён как этиологический фактор заболевания.

В дыхательных путях пациентов находят большое количество IgA-продуцирующих плазматических клеток, что позволило ряду исследователей предполагать вирусную этиологию. Кроме того, у больных синдромом Кавасаки в апикальных частях клеток цилиндрического эпителия, выстилающего верхние дыхательные пути, обнаружены включения, являющиеся РНК-содержащими вирусами [11, 12]. Этот факт подтверждается частым наличием у детей с болезнью Кавасаки в острой фазе респираторных симптомов, характерных для вирусных инфекций [19].

Имеются данные о передаче инфекционного агента при тесном контакте с последующим бессимптомным носительством в течение длительного времени [22]. В частности, в Китае сообщалось о двадцатимесячном ребёнке, который заболел болезнью Кавасаки сразу после вакцинации от ротавирусной инфекции и против гепатита А [25].

Таким образом, можно предположить, что синдром Кавасаки вызывают один или несколько инфекционных возбудителей, предположительно вирусной этиологии, у лиц, имеющих генетическую предрасположенность.

Патоморфология

Васкулит при синдроме Кавасаки протекает в 4 фазы. Первая фаза длится две недели, возникает воспалительный процесс, который затрагивает артериолы, капилляры, венулы, затем воспаление распространяется на артерии мелкого и среднего калибра. Возникает отёк и инфильтрация стенок сосудов нейтрофилами и лимфоцитами. Во вторую фазу (3-4-я недели) уменьшается выраженность воспаления в мелких артериях и венах, и развивается очаговый васкулит артерий среднего калибра. Третья фаза (5-7-я недели) характеризуется образованием гранулём в артериях среднего калибра, а в четвертую (через 7-8 недель) – воспаление приводит к аневризматическому расширению коронарных артерий или возникновению тромбов [5]. Аневризмы могут возникать не только в коронарных артериях, но и в других артериях мышечного типа, например, в брыжеечных, бедренных, подвздошных, подмышечных, плечевых. У некоторых пациентов через несколько месяцев или лет наблюдается формирование стеноза коронарных артерий, обусловленного утолщением интимы на входе и выходе из аневризм, возникает реканализация тромбов, кальциноз, фиброз миокарда [12]. Несмотря на наличие тяжёлого стеноза, пациенты редко имеют симптомы ишемии и некоторые из них умирают внезапно [13].

Клиническая картина

В клиническом течении синдрома Кавасаки выделяют три стадии:

– острая фебрильная;

– подострая;

– выздоровление.

Первая стадия длится 1-2 недели или более, до исчезновения лихорадки. При отсутствии лечения лихорадка продолжается 7-14 дней, иногда до 36 дней [11]. При осмотре наблюдаются гиперемия слизистой оболочки полости рта, малиновый язык с выраженными сосочками, инъецированность конъюктив, эритема и отёчность кистей и стоп, экзантема, одностороннее увеличение шейных лимфатических узлов. В общем анализе крови отмечаются нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, нормохромная анемия, увеличение СОЭ, а в биохимическом – повышение С-реактивного белка, кратковременное повышение активности трансаминаз, билирубина, положительный прокальцитониновый тест. У части больных в анализе мочи наблюдается небольшая протеинурия и стерильная лейкоцитурия [2]. В ликворе возможны признаки асептического менингита с преобладанием мононуклеарных клеток и нормальным содержанием белка и глюкозы.

Подострая стадия начитается со 2-3 недели заболевания и длится до 6-8 недели. В этот период разрешается лихорадка, исчезает гиперемия слизистых полости рта, инъецированность конъюнктивы, а отёк и эритема кистей и стоп сменяются их шелушением, начинающимся с околоногтевой области с распространением на ладонь или стопу. В общем анализе крови возникает тромбоцитоз, который появляется со 2-й недели болезни, достигает пика к 3-й, постепенно возвращаясь к норме к 6-10 неделе заболевания. В этот период возникает артериит коронарных артерий с образованием аневризм, повышается риск внезапной смерти.

Выздоровление начинается с 6-8 недели от начала заболевания, все клинические симптомы заболевания постепенно разрешаются, нормализуются лабораторные показатели, но возможен и смертельный исход от разрыва коронарной артерии и инфаркта миокарда.

Диагностика синдрома Кавасаки

Критериями диагностики синдрома Кавасаки является лихорадка длительностью не менее 5 дней и наличие четырех из приведённых ниже признаков:

1) двусторонний неэксудативный конъюнктивит, без изъязвления роговицы, возможно в сочетании с передним увеитом;

2) изменения слизистой оболочки полости рта и губ: эритема слизистой полости рта или глотки, малиновый язык с выраженными сосочками, сухость, трещины губ;

3) изменения дистальных отделов конечностей: отёк, эритема кистей и стоп, со 2-3 недели заболевания шелушение пальцев, начинающееся с дистальных отделов, с распространением на ладонь или стопу;

4) диффузная полиморфная сыпь, появляется в первые дни заболевания и угасает через неделю;

5) шейная лимфаденопатия – увеличение шейного лимфатического узла, одностороннее, болезненное, без нагноения.

Если в ходе инструментального исследования у пациента выявлено поражение коронарных артерий, для постановки диагноза синдрома Кавасаки достаточно трёх клинических признаков.

Выделяют неполный синдром Кавасаки, характеризующийся лихорадкой, продолжающейся не менее 5 дней, и наличием как минимум 2 клинических критериев, которые невозможно объяснить другими причинами, в сочетании с выраженными лабораторными признаками воспаления.

Помимо основных диагностических критериев могут встречаться и другие признаки болезни. К ним относятся боли в суставах (15-50 %), гастроинтестинальные симптомы (40-60 %), симптомы ОРВИ – ринит, кашель (35 %), раздражительность (50 %) [12], есть сообщения о нейросенсорной тугоухости [11]. Редким клиническим признаком манифестации синдрома Кавасаки является возникновение парафарингеального абсцесса [14].

Ранняя диагностика синдрома Кавасаки возможна при наличии положительных тестов 8 биомаркёров (абсолютное количество нейтрофилов, СОЭ, АЛТ, γ-глютамилтранспептидазы, концентрации альфа-1-антитрипсина, С-реактивного белка, фибриногена и тромбоцитов). Точный диагноз выставляется у 81-96 % пациентов [26].

Инструментальная диагностика поражения сердца и коронарных артерий осуществляется, в первую очередь, наиболее доступными неинвазивными методами – ЭКГ и Эхо-КГ. По показаниям проводятся стресс-тесты, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, чрезпищеводная ЭХо-КГ, коронароангиография, интракоронарное ультразвуковое исследование, сцинтиография миокарда.

Лечение

Основное лечение синдрома Кавасаки включает:

1. Иммуноглобулин для внутривенного введения в дозировке 2 г/кг в одной инфузии в первые 7-10 дней болезни [13].

2. Ацетилсалициловая кислота – в острой стадии болезни 30-100 мг/кг/сут в 4 приёма, в США 80-120 мг/кг/сут, в Японии 30-50 мг/кг/сут, опасаясь гепатотоксического эффекта. Через 48 часов после прекращения лихорадки дозу снижают до 3-5 мг/кг/сут в случае отсутствия коронарных изменений в течение 6-8 недель, а у детей с коронарными аневризмами – до их исчезновения [12].

При рецидиве заболевания проводится повторная инфузия ИГВВ в дозе 2 г/кг. Изучается эффективность использования инфликсимаба (ингибитор фактора некроза опухоли-α), циклофосфамида, циклоспорина, метотрексата; метилпреднизолона [18, 21, 23].

В Ставропольском крае синдром Кавасаки диагностируется нечасто. Приводим собственное клиническое наблюдение.

Девочка К., 2 года, заболела остро 01.03.2015 г. с повышения температуры тела до 40 °С, гипертермия купировалась после применения нурофена, ибуфена, однако после прекращения действия препарата температура поднималась вновь, антибактериальная терапия различными противомикробными средствами была неэффективна. На третий день болезни девочка отказалась от еды, родители решили, что по причине стоматита, так как слизистые стали ярко красными.

На 5-й день болезни ребёнок перестал становиться на ноги, с диагнозом «синдром острого вялого паралича» госпитализирована в инфекционное отделение ГДБ г. Невинномысска. К концу 5-х суток стопы и ладони стали багровыми, а с 06.03.2015 (6-й день болезни) сыпь начала распространяться по конечностям с переходом на промежность и туловище, наросла гиперемия слизистых, появились трещины губ, малиновый сосочковый язык.

Был предположен синдром Кавасаки, начата инфузия иммуновенина 25 мл № 3. Эффект положительный: 7.03.2015 г. девочка начала наступать на ноги, 10.03.2015 г. купировалась экзантема, 11.03.2015 г. нормализовалась температура тела. Ребёнок был переведен в кардиоревматологическое отделение ДГКБ г. Ставрополя 11.03.2015 для уточнения диагноза и дальнейшего лечения.

Данные первичного осмотра представлены в сравнении с критериями диагностики синдрома Кавасаки в таблице 2.

Таблица 2

Соответствие клинической картины у наблюдаемой пациентки критериям диагностики

Критерии диагностики	Данные осмотра ребёнка К.
лихорадка длительностью более 5 дней, рефрактерная к приему антибактериальных средств	гипертермия до 40°с в течение 10 суток, отсутствие эффекта от применения антибиотиков (амикацин, цефтазидин, цефтриаксон, азитромицин)
двусторонний неэксудативный конъюнктивит	слизистая конъюнктив гиперемирована, склеры инъецированы
изменения слизистой оболочки полости рта и губ	гиперемия губ и слизистых полости рта, трещины губ, малиновый сосочковый язык, миндалины на $^1/_3$ выступают за края небных дужек
изменения дистальных отделов конечностей, отек, эритема, шелушение	отёчность стоп и кистей рук, пастозность голеней, небольшая болезненность при пальпации мышц голеней, гиперемия ладоней и стоп на 5-й день болезни, явления пластинчатого шелушения с 12 дня болезни
полиморфная сыпь	распространённая обильная макуло-папулёзная эритематозная сыпь, единичные мелкие пустулы на разгибательных поверхностях конечностей с 5 дня болезни, угасание сыпи после старта специфической терапии
шейная лимфаденопатия	увеличение переднешейного лимфатического узла справа до 2,5 см, увеличение ангулярных лимфоузлов до 1,5 см, уверенная пальпация множественных заднешейных, подмышечных и паховых лимфоузлов

На основании данных анамнеза и результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования ребёнку был выставлен диагноз «синдром Кавасаки полный».

Течение заболевания у ребёнка К. схематически представлено на рисунке 1.

Дата	1.03	3.03	6.03	9.03	12.03	15.03	18.03	21.03	23.03	26.03
День болезни	**1-ый**	**3-ий**	**6-ой**	**9-ый**	**12-ый**	**15-й**	**18-ый**	**21-ый**	**23-ий**	**26-ой**
Место пребывания			ГДБ г.Невинномысск		ДККБ г. Ставрополь					
Основное лечение			Человеческий иммуноглобулин (Иммуновенин) суммарная доза 5 грамм		(Гамунекс) суммарная доза 7,5 грамм					
Лихорадка										
Сыпь										
Гиперемия зева, хейлит										
Конъюнктивит										
Отек, багровость ладоней и стоп										
Шелушение стоп и ладоней										
Шейный лимфаденит										
ЧСС, в минуту	140	160	180	180	160	120	120	110	116	115
Гемоглобин, г/л	-	112	100	98	107	-	110	-	-	120
Лейкоциты, *10^9/л	-	11	13	15	13,6	-	13,2	-	-	9
СОЭ, мм/ч	-	21	30	47	24	-	18	-	-	12
СРБ	-	42	-	-	120	-	10	-	-	5
Дополнительное обследование:	**Общий анализ крови** (05.03.2015): эозинофиллия – 8 %, палочкоядерный сдвиг формулы влево. **Общий анализ мочи** (05.03.2015): протеинурия 30 мг/мл, лейкоцитурия 38 000 в 1 мл. **Биохимическое исследование крови** (06.03.2015): гипербилирубинемия 21 ммоль/л, гиперферментемия: АСТ 370 Ед/л; АЛТ 63,6 Ед/л; ЛДГ 913 Ед/л; КФК 284 Ед/л; КФК-МВ отриц. **Кал на энтеровирусы, мазок на энтеровирусы** (06.03.2015): отриц. **Кал и моча на иерсиниоз и псевдотуберкулез** (06.03.2015): отриц. **РНГА с иерсиниозным и псевдотуберкулезным диагностикумом** (06.03.2015): отриц.				**Общий анализ крови** (12.03.2015): эозинофиллия – 6 %, нейтрофиллез – 60 %, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево. тромбоцитоз 644*10^9/л. **Биохимическое исследование крови** (12.03.2015): АСТ 35 Ед, ЛДГ 462 Ед, КФК 46 Ед, КФК-МВ 29,5 Ед. **АСЛ-О** (12.03.2015): отрицательно. **ДопплерЭХО-КГ** (12.03.2015 и 18.03.2015): Открытое овальное окно 1,6 мм. Дисфункция клапана легочной артерии, трикуспидального клапана. Диффузные изменения в миокарде левого желудочка.					
Сопроводительное лечение: (в возрастных дозировках)	Амикацин 6 дней, цефтазидин 5 дней, супрастин, урсосан, неосмектин, курантил, нимулид, ККБ.				Цитохром, цефтриаксон 6 дней; азитромицин 7 дней, альмагель, эссенциале, арбидол; инвовазин гель на мышцы шеи и на кисти рук наружно, виферон-гель обработка носовых ходов.					

Рис. 1. Клиническое течение и лабораторная динамика заболевания у ребёнка К.

Быстрое купирование основных симптомов заболевания и отсутствие формирования аневризм коронарных артерий на фоне своевременного начала патогенетически обоснованной терапии позволили ограничиться суммарной дозой 12,5 г (1 г/кг) ИГВВ.

По окончании основного курса лечения больная была выписана с положительной динамикой: температура тела нормализовалась, исчезли отёки стоп и кистей, со стороны сердца патологические изменения не развились, поражения коронарных артерий не зафиксированы.

Приведённый клинический случай еще раз подтверждает необходимость ранней диагностики синдрома Кавасаки и назначения рационального лечения, что эффективно предупреждает формирование коронарных аневризм.

Вопрос ранней диагностики и своевременного лечения весьма актуален в связи с потенциальными угрозами, крайне негативно отражающимися на состоянии здоровья и приводящими к тяжёлым последствиям.

Несмотря на большое количество нерешённых вопросов, сегодняшний уровень научных знаний о синдроме Кавасаки позволяет лечить его вполне эффективно, однако для профилактики рецидива заболевания необходимо длительное диспансерное наблюдение. Предстоящие успехи в диагностике, лечении, а в дальнейшем, и в профилактике синдрома Кавасаки, по сей видимости, будут связаны с изучением этиологии и раскрытием важнейших звеньев патогенеза этого заболевания.

Литература

1. Брегель, Л. В. Эпидемиологические особенности болезни Кавасаки в Иркутской области: Результаты многолетних наблюдений / Л. В. Брегель, В. М. Субботин, Т. А. Солдатова // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2011. – Том 90, № 5. – С. 49-53.
2. Брегель, Л. В. Случай интерстициального нефрита у ребёнка в отдалённой стадии болезни Кавасаки / Л. В. Брегель, В. М. Субботин, С. С. Голубев // Нефрология. – 2003. – № 1. – С. 106-108.
3. Дорофеева, Г. Д. Болезнь Кавасаки (слизисто-кожно-лимфо-железистый синдром) у 6-летнего мальчика / Г. Д. Дорофеева // Педиатрия. – 1982. – № 4. – С. 65-66.
4. Исаева, Л. А. Узелковый периартериит у детей / Л. А. Исаева, Г. А. Лыскина // Медицина. – 1984. – 205 с.
5. Клиника, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: клинические рекомендации / Всероссийская общественная организация. Ассоциация детских кардиологов России / Москва: М-Арт, 2012. – С. 5-29.

6. Костина, Ю. О. Особенности течения неспецифического аортоартериита у детей в зависимости от сроков постановки диагноза и характера базисной терапии / Ю. О. Костина, Г. А. Лыскина, В. И. Олдаковский // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2011. – Том 90, № 5. – С. 45-49.
7. Лыскина, Г. А. Проблемы заболеваний соединительной ткани у детей / Г. А. Лыскина // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2004. – Том 83, № 2. – С. 46-52.
8. Лыскина, Г. А. Клинические особенности синдрома Кавасаки у детей, заболевших в возрасте до 6 месяцев / Г. А. Лыскина, А. В. Торбяк // Росс. вестн. перинатол. пед. – 2014. – Том 59, № 6. – С. 32-39.
9. Лыскина, Г. А. Неспецифический аортоартериит: проблемы проведения комплексной терапии и оценки её эффективности / Г. А. Лыскина, Ю. О. Костина // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2012. – Том 91, № 5. – С. 22-27.
10. Лыскина, Г. А. Успешное оперативное лечение стеноза передней нисходящей коронарной артерии у ребенка 4 лет с синдромом Кавасаки / Г. А. Лыскина, О. Г. Ширинская // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2009. – Том 87, № 1. – С. 142-145.
11. Лыскина, Г. А. Клиническая картина, лечение и прогноз слизисто-кожного лимфонодулярного синдрома (Кавасаки) / Г. А. Лыскина // Росс. вестн. перинатол. педиатр. – 2007. – № 2. – С. 31-35.
12. Лыскина, Г. А. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешённые проблемы / Г. А. Лыскина, О. Г. Ширинская // Вопр. совр. педиатр. – 2013. – Том 12, № 1. – С. 63-73.
13. Ширинская, О. Г. Синдром Кавасаки с поражением сердечно–сосудистой системы: отдалённые последствия / О. Г. Ширинская, Г. А. Лыскина, О. Л. Бокерия // Вопр. совр. педиатр. – 2013. – Том 12, № 4. – С. 92-103.
14. Cai, Q. Kawasaki disease mimicking a parapharyngeal abscess: a case report / Q. Cai, R. Luo, J. Gan [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 17. – P. 761.
15. Kawasaki, T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children / T. Kawasaki // Arerugi. – 1967. – Vol. 16. – P. 178-222.
16. Kawasaki, T. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymphnode syndrome (MLNS) prevailing in Japan / T. Kawasaki, F. Kosaki, S. Okawa [et al.] // Pediatrics. – 1974. – Vol. 54. – P. 271-276.
17. Kafetzis, D. A. Lask of association between Kawasaki syndrome and infection with Rickettsia coronary, Rickettsia typhi, Coxiella burnetti or Ehrlichia phagocytophila group / D. A. Kafetzis, H. C. Maltezou, I. Constantopoulou // J. Ped. Inf. Dis. – 2001. – Vol. 20. – P. 703-706.
18. Kanamitsu, K. Verification of risk scores to predict intravenous immunoglobulin resistance in incomplete Kawasaki disease / K. Kanamitsu, H. Kakimoto, A. Shimada [et al.] // Pediatr. Int. – 2015. – Jul 17.
19. Lee, S. B. Cardiac function in Kawasaki disease patients with respiratory symptoms / S. B. Le, H. S. Choi, S. Son, Y. M. Hong // J. Korean Circ. – 2001. – Vol. 4. – P. 317-324.
20. Melish, M. E. Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States / M. E. Melish, R. M. Hicks, E. J. Larson // Am. J. Dis. Child. – 1976. – Vol. 130. – P. 599-607.
21. Nakagama, Y. Fever pattern and CRP predict response to rescue therapy in Kawasaki disease / Y. Nakagama, R. Inuzuka, H. Taiyu [et al.] // Pediatr. Int. – 2015. – Jul 27.
22. Nagao, Y. Predicting the characteristics of the aetiological agent for Kawasaki disease from other paediatric infectious diseases in Japan / Y. Nagao, C. Urabe, H. Nakamura, N. Hatano // Epidemiol. Infect. – 2015. – Jul 23. – P. 1-15.
23. Saneeymehri, S. Overview of pharmacological treatment options for pediatric patients with refractory Kawasaki disease / S. Saneeymehri, K. Baker, T. Y. So // J. Pediatr. Pharmacol. Ther. – 2015. – Vol. 3. – P. 163-177.
24. Shimizu, C. Cardiovascular pathology in 2 young adults with sudden, unexpected death due to coronary aneurysms from Kawasaki disease in childhood / C. Shimizu, A. Sood, H.D. Lau [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2015. – Vol. 15. – P. 22-28.
25. Shi, Y. The first case of Kawasaki disease in a 20-month old baby following immunisation with rotavirus vaccine and hepatitis A vaccine in China: A case report / Y. Shi, L. Peng, C. Tan, X. Wan // Hum. Vaccin. Immunother. – 2015. – Jul 9.
26. Tremoulet, A. H. Novel data-mining approach identifies biomarkers for diagnosis of Kawasaki disease / A. H. Tremoulet, J. Dutkowski, Y. Sato [et al.] // Pediatr. Res. – 2015. – Aug 3.

СИНДРОМ КАВАСАКИ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ДЕМОНСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ)

С. В. ДОЛБНЯ, А. П. ЕМЦОВА, Т. Г. ДРЕПА, И. Г. КУЗНЕЦОВА

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Краевая детская клиническая больница, Ставрополь

В настоящее время в Японии и США слизистокожный лимфонодулярный синдром (синдром Кавасаки) считается основной причиной приобретённых органических заболеваний сердца у детей. Образование коронарных аневризм приводит к тромбозу и стенозу, что является причиной ишемической болезни сердца, нарушений ритма, сердечной недостаточности и внезапной смерти у детей и лиц молодого возраста. В последние годы возрастает число взрослых пациентов с поражением коронарных артерий в результате перенесенного в детском возрасте синдрома Кавасаки. В обзоре литературы изложены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения синдрома Кавасаки у детей, представлены диагностические критерии заболевания. Описан клинический случай неполной формы синдрома Кавасаки у ребенка двух лет.

Ключевые слова: синдром Кавасаки, коронарные аневризмы, диагностика, лечение, клинический случай

KAWASAKI'S DISEASE IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW AND DEMONSTRATION OF CLINICAL CASE)

S. V. DOLBNYA, A. P. YEMTSOVA, T. G. DREPA, I. G. KUZNETSOVA

Stavropol State Medical University, Stavropol

Regional Children's Clinical Hospital, Stavropol

Currently in Japan and the United States of America mucocutaneous lymphonodular syndrome (Kawasaki's disease) is considered the main cause of acquired heart organic diseases in children. The formation of coronary aneurysms leads to thrombosis and stenosis, which is a cause of coronary heart disease, arrhythmias, heart failure and sudden death in children and young adults. In recent years, the number of adult patients with coronary artery lesion as a result of Kawasaki syndrome in childhood has increased. The literature review presents etiology, epidemiology, clinical picture, diagnosis and treatment of Kawasaki syndrome in children as well as diagnostic criteria for the disease. A clinical case of an incomplete form of Kawasaki syndrome in a child of two years is described.

Key words: Kawasaki's disease, coronary aneurysms, diagnosis, treatment, clinical case

УДК 616.5:616-08

ГРИБКОВЫЕ ИНВАЗИИ У ПАЦИЕНТА С ДИСТРОФИЕЙ НОГТЕВЫХ ПЛАСТИНОК

М. С. Асхаков

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Проблема медицинской микологии является довольно актуальной в практическом здравоохранении. По данным Всемирной организации здравоохранения, 20-25 % населения Земли страдает дерматомикозами, а в некоторых странах Европы этот показатель составляет 20-70 % [1, 2].

Поверхностные грибковые инфекции широко распространены и независимо от возраста и пола человека способны поражать как кожу, так и её придатки. Хотя в природе существуют множество различных родов и семейств грибов, количество патогенных для человека их видов, гнездящихся в его складках кожи, ограничено. Распространенность и распределение грибов варьирует в зависимости от пациентов, их места жительства и определенных факторов окружающей среды [2].

В изучении современного патогенеза грибковых инфекций большую роль уделяют сложному взаимодействию между тромбоцитами и дерматофитами [6].

Поражение грибами оказывает общетоксическое и сенсибилизирующее действия на организм больных, способствует развитию аллергических реакций, ухудшает течение хро-

Асхаков Марат Солтанович, к. м. н., ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89283147456; e-mail: kedri2007@yandex.ru

нических процессов во внутренних органах. Имеются наблюдения изменений иммунного статуса, сдвигов в составе белков сыворотки крови у больных с различными клиническими формами микозов [7].

Увеличение частоты грибковых инвазий в последние годы можно объяснить более активным применением антибактериальных препаратов широкого спектра действия, иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, лучевой терапии [1]. Указанные факторы снижают способность сапрофитной флоры человека препятствовать избыточному росту патогенных грибов. Увеличивается в последние годы и количество больных с иммунодефицитными состояниями, обусловленными врожденными или приобретенными нарушениями иммунитета на фоне экологических и других экзогенных воздействий [5]. Имеет значение и рост числа лиц, страдающих сахарным диабетом, создающих благоприятную почву для развития грибов.

Грибковые инвазии характеризуются длительным течением, разнообразием клинических вариантов, устойчивостью к терапии даже современными антимикотиками, частым возникновением рецидивов и осложнением вторичной инфекцией [3].

Самой крупной и распространённой группой грибковых заболеваний являются дерматофитии (дерматомикозы). Дерматофитии – это инфекционные заболевания, вызываемые дерматофитами (группой нитчатых грибов семейства Arthodermataceae (порядок Onygenales)), поражающими ороговевшие кератиноциты – роговой слой эпидермиса, ногти и волосы.

Возбудители дерматомикозов относятся к родам Trichophyton, Microsporum и Epidermophyton. Всего известно 43 вида дерматофитов, из них – 30 возбудители дерматофитий [2].

Дерматомикозы можно подразделять на эпидермомикозы, трихомикозы, онихомикозы, в зависимости от поражения той или иной ткани, однако чаще прибегают к классификации, основанной на анатомической локализации поражения (паховая эпидермофития, микоз стоп и др.).

Общим проявлением большинства дерматомикозов является воспаление кожи, а также связанные с ним эритема, жжение и зуд [4].

В настоящее время участились случаи комбинации 2-3 и более дерматозов (включая дерматомикозы) среди больных амбулаторного приёма.

С позиций представленного разбора, интересен наблюдавшийся нами клинический случай появления у пациента клинических проявлений двух различных дерматомикозов и дистрофии ногтевых пластинок пальцев кистей.

Пациент А., 30 лет, житель Пятигорска, обратился с жалобами на наличие высыпаний на коже полового члена и паховых складок, сопровождавшихся непостоянным зудом. Считает себя больным в течение двух месяцев, когда впервые отметил появление очага поражения на коже передней поверхности полового члена с умеренным зудом. Лечение не проводилось.

Через два месяца заболевания обратился к дерматологу по месту жительства в связи с увеличением площади очага, диагноз поставлен не был. Пациент приехал на консультацию в ГБУЗ СК «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер».

Образование высшее. Наследственность не отягощена. Аллергологический анамнез не отягощен. Курит, алкоголь не употребляет, наркотики отрицает. Из перенесённых заболеваний: ветрянка в детстве. Венерические заболевания, гепатиты, туберкулез отрицает. Гемотрансфузии не проводились. Хронических заболеваний не имеет.

Объективный статус. Общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение правильное. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД = 120/75 мм. рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. живот без особенностей. Стул и мочеиспускание в норме.

Status localis. При осмотре кожные покровы обычной окраски, влажность и эластичность сохранена.

На коже передней поверхности полового члена имеются розовые пятна с синюшным оттенком, которые, сливаясь, образуют очаг с фестончатыми очертаниями, занимающий 6,0 х 4,0 см в диаметре. Границы очага чёткие, поверхность покрыта мелкими чешуйками (рис. 1).

Рис. 1. Рубромикоз.

На коже мошонки и паховых складок имеются очаги буровато-красноватого цвета, с чёткими границами, размерами от 5,0 х 6,0 см до 11,0 х 15,0 см в диаметре, с фестончатыми контурами и шелушением на поверхности. Края очагов приподняты. Высыпания выходят за пределы паховой области (рис. 2).

Рис. 2. Паховая эпидермофития.

Ногтевые пластинки пальцев кистей деформированы множеством точечных углублений. На проксимальных и свободных краях ногтевых пластинок II-IV пальцев обеих кистей имеются медиальные канавки, местами смещённые в боковые стороны, размерами 1 мм в ширину и 5-7 мм в длину (рис. 3).

Рис. 3. Дистрофия ногтевых пластинок.

Псориатическая триада – отрицательная. Реакция Кебнера – отрицательная.

Пациент был обследован согласно диагностическому алгоритму.

Лабораторные исследования, включая общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, кал на яйца глистов и цисты лямблий, были в пределах нормы. Рентгенография органов грудной полости – без патологии.

При микроскопическом и культуральном исследовании чешуек из очага на коже передней поверхности полового члена обнаружены нити мицелия гриба Trichophyton rubrum, а из очагов на коже мошонки и паховых складок обнаружены нити мицелия гриба Epidermophyton floccosum. В соскобе с ногтевых пластинок пальцев кистей мицелий гриба не обнаружен.

Люминесцентная диагностика лампой Вуда выявило зеленоватое свечение участков кожи в паховой области.

Дифференциальный диагноз патологического очага на коже передней поверхности полового члена в данном случае проводился по клинико-морфологическим данным с паховой эпидермофитией и токсикодермией, а очагов на коже паховой области с эритразмой (очаги при эритразме не выходят за пределы паховой области, а под лампой Вуда наблюдается кораллово-красное свечение), опрелостью, кандидозом кожных складок (при кандидозе наблюдается белесоватый налет и эрозированные участки), псориазом кожных складок (при псориазе бляшки ярко-красного цвета, отечные).

Деформацию ногтевых пластинок пальцев обеих кистей дифференцировали от таковой при псориазе, синдроме Рейтера, пигментном дерматозе Блоха-Сульцбергера, ониходистрофиях.

На основании клинической картины и лабораторных данных пациенту был установлен окончательный клинический диагноз: рубромикоз полового члена. Паховая эпидермофития.

Больному была назначена следующая терапия: тербинафин внутрь по 250 мг 1 раз в сутки в течение 30 дней, наружно – крем фунготербин тонким слоем 1 раз в сутки на пораженные участки кожи и прилежащие области. Были также рекомендованы дезинфекция нательного и постельного белья, соблюдение гигиенических норм.

Под влиянием терапии отмечено побледнение очагов поражения. Через 1 месяц после лечения наблюдался регресс патологических очагов.

По поводу патологии ногтей (учитывая, что больному были исключены псориаз и ониходистрофии) было рекомендовано принимать витаминный комплекс драже Мерц, а также консультация терапевта, инфекциониста и эндокринолога для исключения воспалительных, инфекционных заболеваний, а также нарушений функции желез внутренней секреции.

Таким образом, наше наблюдение свидетельствует о комбинации двух различных дерматомикозов и деформации ногтевых пластинок пальцев кистей у одного больного. В подобных случаях необходим комплексный подход к диагностике для назначения в последующем адекватной терапии.

Литература

1. Чеботарёв, В. В. Кожные и венерические болезни / В. В. Чеботарев, К. Г. Караков, Н. В. Чеботарева и др. // Учебник. Изво ООО «Седьмое небо». – Ставрополь, 2010. – 258 с.
2. Ahmet, M. Fungal infections of the folds (intertriginous areas) / M. Ahmet, D. Nursel, D. Demirseven // Clinics in Dermatology. – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 437-447.

3. Alipour, M. Terbinafine susceptibility and genotypic heterogeneity in clinical isolates of Trichophyton mentagrophytes by random amplified polymorphic DNA (RAPD) / M. Alipour, N. Mozafari // J. Mycol. Med. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. e1-9.
4. Hube, B. Dermatomycoses and inflammation: The adaptive balance between growth, damage, and survival / B. Hube, R. Hay, J. Brasch [et al.] // J. Mycol. Med. – 2015. – Vol. 25, № 1. – P. e44-58.
5. Oh, J. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies / J. Oh, A. Freeman, M. Park [et al.] // Genome Res. – 2013. – Vol. 23, № 12. – P. 2103-2114.
6. Speth, C. Platelet immunology in fungal infections / C. Speth, G. Rambach, C. Lass-Florl // Thromb. Haemost. – 2014. – Vol. 112, № 4. – P. 632-639.
7. Xing, T. Immunity of fungal infections alleviated graft reject in liver transplantation compared with non-fungus recipients / T. Xing, L. Zhong, L. Lin [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 2603-2614.

ГРИБКОВЫЕ ИНВАЗИИ У ПАЦИЕНТА С ДИСТРОФИЕЙ НОГТЕВЫХ ПЛАСТИНОК

М. С. АСХАКОВ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Приведено клиническое наблюдение развития у пациента с дистрофией ногтевых пластинок пальцев кистей проявлений на коже двух различных дерматофитий.

Ключевые слова: грибковая инфекция, тербинафин, кожа, ногти, клинический случай

FUNGAL INVASION IN PATIENT WITH DYSTROPHY OF NAIL PLATES

M. S. ASKHAKOV
Stavropol State Medical University, Stavropol

The clinical observation of development on the skin manifestations of two different types of dermatophytosis in a patient with dystrophy of fingers nail plates is carried out.

Key words: fungal invasion, terbinafine, skin, nails, clinical case

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ

ХАЦАЕВА Т. М.

ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА КОМПЛЕКСНЫМИ ИММОБИЛИЗОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология выполнена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор С. Н. Гаража.

Дата защиты: 26.02.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.120.01.

Цель исследования – повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта комплексными иммобилизованными препаратами.

Впервые для воспалительных заболеваний пародонта применены нимесулид и иммобилизованный нимесулид. Доказана высокая терапевтическая эффективность нимесулида при лечении хронического генерализованного гингивита и хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести в стадии обострения. Проведено клинико-лабораторное исследование по изучению влияния комплекса препаратов нимесулида, метронидазола и хлоргексидина, иммобилизованных на полисорбе, на течение воспалительных процессов в пародонте. Проведен сравнительный анализ клинико-ренгенологических, микроциркуляторных изменений в тканях пародонта у пациентов с гингивитом и пародонтитом, в лечении которых использовались лекарственные средства: иммобилизованные нимесулид, метронидазол и хлоргексидин. Установлены значительное улучшение значений пародонтальных индексов и нормализация гемодинамических показателей при использовании комплекса иммобилизованных препаратов. Разработана методика нимесулида, метронидазола и хлоргексидина, иммобилизованных на полисорбе, для лечения воспалительных

заболеваний пародонта. Доказано, что комплексное использование нимесулида, метронидазола и хлоргексидина достоверно повышает эффективность терапии воспалительных заболеваний пародонта, при минимизации побочного действия и снижении количества рецидивов заболевания позволяет сократит сроки лечения и продлить период ремиссии заболеваний пародонта. Цитоэнзимохимическими исследованиям установлено, что комплекс иммобилизованных препаратов достоверно улучшает показатели биологической активности нейтрофильных гранулоцитов.

Предложено и внедрено в практику при лечении хронического генерализованного гингивита и хронического генерализованного пародонтита легкой и средней степени тяжести в стадии обострения использование инновационного комбинированного лекарственного комплекса: иммобилизованных на полисорбе нимесулида, метронидазола и хлоргексидина. Применение иммобилизованных нимесулида, метронидазола и хлоргексидина обспечивает положительную динамику основных пародонтальных индексов на фоне нормализации показателей гемодинамики в тканях пародонта. Высокая эффективность, отсутствие побочного действия и доступность иммобилизованных нимесулида, метронидазола и хлоргексидина позволяют широко использовать их в практической работе врачей-стоматологов.

ХУБИЕВА З. А.

ТРАВМАТИЧЕСКАЯ ЭПИЛЕПСИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни выполнена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ФГБУ ПГНИИК ФМБА России.

Научный руководитель: доктор медицинских наук А. А. Стародубцев.

Дата защиты: 19.02.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.015.01.

Цель исследования – изучение особенностей клинической картины травматической эпилепсии в различные периоды травматической болезни мозга и разработка оптимальных методов медикаментозной коррекции эпилептических приступов.

На значительном клиническом материале изучена клиническая картина травматической эпилепсии, развившаяся после черепно-мозговой травмы различной степени тяжести, и включавшая в себя тип эпилептических приступов, их частоту, суточный ритм, характер приступов в различные периоды травматической болезни мозга. Предложена классификация сроков возникновения первых эпилептических приступов с последующим развитием травматической эпилепсии в соответствии с современной периодизацией черепно-мозговой травмы. Прослежена частота травматической эпилепсии в различные периоды травматической болезни мозга. Уточнены патогенетические механизмы развития травматической эпилепсии в различные периоды травматической болезни мозга. Детально изучены диагностические критерии в диагностике травматической эпилепсии и установлена их диагностическая ценность. Обосновано использование пролонгированных форм депакина хроно и карбамазепина ретард в коррекции травматических эпилептических приступов. Проведен сравнительный анализ клинической ценности пролонгированных форм депакина хроно и карбамазепина ретард и статистически подтверждено преимущество депакина хроно.

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, позволяют правильно квалифицировать пароксизмальные состояния, возникающие после перенесенной черепно-мозговой травмы различной степени тяжести, а нейрофизиологические и нейровизуальные исследования – правильно локализовать эпилептогенный очаг. Разработанная классификация сроков возникновения эпилептических приступов в различные периоды травматической болезни мозга позволяет, в известной степени, прогнозировать возникновение пароксизмальных состояний в зависимости от тяжести перенесенной черепно-мозговой травмы. Проведенные исследования, направленные на коррекцию эпилептических приступов, с использованием пролонгированных форм антиконвульсантов, указывают на статистически достоверное превосходство депакина. Статистически достоверные результаты исследования позволяют рекомендовать в лечении травматической эпилепсии использовать пролонгированные формы антиконвульсантов.

КАЗАРЬЯНЦ Э. А.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИЦИОННОГО ЗОЛОТОСОДЕРЖАЩЕГО ПОКРЫТИЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТАЛЛОКЕРАМИЧЕСКИХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология выполнена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор С. Н. Гаража.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор В. С. Боташева.

Дата защиты: 14.05.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.038.02.

Цель исследования – экспериментально-клиническое обоснование применения композиционного золотосодержащего покрытия для повышения клинической эффективности использования металлокерамических зубных протезов.

На основании экспериментальных исследований изучена сравнительная реакция соединительной ткани на имплантацию образцов конструкционных стоматологических материалов: кобальто-хромового сплава, сплава на основе золота, кобальто-хромового сплава с золото-циркониевым покрытием. Доказано, что при имплантации пластины, покрытой золотосодержащим композиционным сплавом, заживление раны происходит в те же сроки, что и при вживлении пластины из золота. Заживление раны происходит путем первичного натяжения с формированием нежного рубца. В окружающих тканях гнойное воспаление не развивается, происходит быстрое очищение раны. Установлена высокая эффективность клинического применения металлокерамических зубных протезов, выполненных с использованием кобальто-хромового сплава с золото-циркониевым покрытием. Доказано, что применение металлокерамических протезов с золото-циркониевым покрытием кобальто-хромового каркаса достоверно снижает вероятность возникновения воспалительных реакций в тканях пародонта, а также служит профилактической мерой прогрессирования воспалительных заболеваний пародонта. Изучена сравнительная интенсивность колонизации условно-патогенной микрофлорой стоматологических кобальто-хромовых конструкционных сплавов, а также образцов сплавов с золото-циркониевым покрытием. На образцах с золото-циркониевым покрытием установлено наиболее интенсивное снижение численности жизнеспособных бактерий. Наименьшими показателями бактериальной обсемененности условно-патогенными микроорганизмами обладают образцы сплавов неблагородных металлов с золото-циркониевым покрытием. Теоретически обоснована, экспериментально и клинически исследована целесообразность применения композиционного золотосодержащего покрытия для повышения биологической инертности несъемных зубных протезов с каркасами, выполненными из кобальто-хромовых сплавов.

Предложена для клинического использования усовершенствованная методика получения композиционного золотосодержащего покрытия для повышения клинической эффективности металлокерамических зубных протезов. Методика предусматривает гальваническое покрытие элементов зубных протезов, выполненных из сплавов неблагородных металлов золотосодержащим раствором. Гальваническая линия представляет из себя набор ванн, в которых осуществляется один из следующих процессов: подготовительный (обезжиривание, травление, активирование, полирование, промывка); собственно нанесение покрытия; заключительный (нейтрализация, пассивирование, осветление, хромирование, промывка, сушка). Во всей технологической цепочке основной является электрохимическая ванна для нанесения покрытия, работа которой и определяет результаты функционирования всей линии. Раствор наносится путем электролитического золочения и последующего осаждения на металлическом изделии. В результате образуется золото-циркониевая оболочка, которая обладает следующими свойствами: 1) обеспечивает биологическую инертность и повышает химическую устойчивость поверхности протезов в полости рта; 2) улучшает органолептические и декоративные свойства протеза; 3) снижает интенсивность образования зубного налета на необлицованных поверхностях металлокерамических протезов и съемных протезов с литыми каркасами; 4) позволяет устранить эффект «затенения» придесневого края металлокерамических коронок; 5) наличие в составе оболочки циркония позволяет значительно увеличить ее долговечность.

МОРГОЕВА З. З.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММОБИЛИЗОВАННОГО ФТОРИДА ОЛОВА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология выполнена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор С. Н. Гаража.

Дата защиты: 14.05.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.038.02.

Цель исследования – повышение эффективности лечения воспалительных заболеваний пародонта путем включения в комплекс терапевтических мероприятий иммобилизованного на полисорбе фторида олова.

Проведено клинико-лабораторное исследование по изучению влияния фторида олова, иммобилизованного на полисорбе, на течение воспалительных процессов в пародонте. На основании микробиологических исследований проведена оценка антимикробной активности иммобилизованного фторида олова. Доказана высокая чувствительность микрофлоры пародонтальных карманов к иммобилизованному фториду олова. Произведена количественная оценка микробного содержимого пародонтальных карманов после введения в них иммобилизованного фторида олова. Установлено, что иммодилизация фторида олова на полисорбе приводит к достоверному увеличению времени антимикробного действия препарата. Проведен сравнительный анализ клинико-рентгенологических, микроциркуляторных изменений в тканях пародонта у пациентов с гингивитом и пародонтитом, в лечении которых использовались различные лекарственные средства: сок каланхоэ, фторид олова, взвесь полисорба, иммобилизованный фторид олова. Установлено значительное уменьшение значений гигиенических и пародонтальных индексов, улучшение гемодинамических показателей при использовании иммобилизованного фторида олова. Разработана методика использования фторида олова, иммобилизованного на полисорбе, для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Доказано, что комбинированное использование 0,63 % раствора фторида олова и полисорба достоверно повышает эффективность терапии воспалительных заболеваний пародонта, при минимизации побочного действия и снижении количества рецидивов заболевания, позволяет сократить сроки лечения и продлить период ремиссии заболеваний пародонта.

Предложено и внедрено в практику использование нового комбинированного лекарственного средства – иммобилизованного на полисорбе фторида олова, применяемого в комплексном лечении гингивита и пародонтита. Применение иммобилизованного фторида олова обеспечивает положительную динамику основных пародонтальных и гигиенических индексов на фоне нормализации показателей микроциркуляции тканей пародонта. Высокая эффективность, отсутствие побочного действия и доступность иммобилизованного на полисорбе фторида олова позволяют широко использовать его в практической работе врачей-стоматологов.

АБДУЛАЗИМОВ М.-А. С.

МЕТОДЫ ПСИХОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ЖЖЕНИЯ ПОЛОСТИ РТА

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.14 – стоматология, 19.00.04 – медицинская психология выполнена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА.

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор К. Г. Караков;

доктор медицинских наук, ассистент Э. Э. Хачатурян.

Дата защиты: 25.06.2014 на заседании диссертационного совета Д 208.120.01.

Цель исследования – научное обоснование возможности включения психотерапевтических методов в лечение больных с синдромом жжения полости рта.

В результате исследования получены новые данные об эффективности психорелаксационной терапии, когнитивной гипнотерапии и групповой когнитивно-поведенческой терапии у больных с синдромом жжения полости рта. Установле-

но, что уменьшение интенсивности жжения на фоне проведения психотерапии происходит параллельно с улучшением психоэмоционального состояния и повышением качества жизни больных. Доказано, что применение как психорелаксационной терапии, так и когнитивной гипнотерапии у больных с синдромом жжения полости рта повышает эффективность лечения, по сравнению с проведением только психофармакотерапии, способствуя большему снижению интенсивности жжения и нормализации психоэмоционального состояния. Причем, психорелаксационная терапия обеспечивает наибольший терапевтических эффект у пациентов с синдромом жжения в полости рта в отсутствии выраженных депрессивно-ипохондрических переживаний и при низком уровне критичности к своему состоянию, когнитивная гипнотерапия имеет преимущество в тех случаях, когда в структуре клинических проявлений синдрома жжения полости рта большую роль играют тревожно-депрессивные переживания, критически оцениваемые самим пациентом. Впервые у больных с синдромом жжения полости рта изучена эффективность специально разработанной групповой когнитивно-поведенческой терапии. В ходе исследования выделены предикторы эффективности групповой когнитивно-поведенческой терапии у больных с синдромом жжения полости рта. Обнаружено, что проведение групповой когнитивно-поведенческой терапии обеспечивает терапевтический результат, сравнимый с индивидуальной когнитивной гипнотерапией. Вместе с тем, групповая терапия представляется более предпочтительной, поскольку она экономичнее и перспективнее в отношении сохранения результатов терапии.

Практическая значимость исследования заключается в научном доказательстве эффективности психорелаксационной терапии, когнитивной гипнотерапии и групповой когнитивно-поведенческой терапии у больных с синдром жжения полости рта. В результате исследования выявлены предикторы эффективности вышеуказанных психотерапевтических методов при синдроме жжения полости рта, и на их основе разработаны показания для включения психорелаксационной терапии, когнитивной гипнотерапии и групповой когнитивно-поведенческой терапии в комплексное лечение больных с синдромом жжения полости рта. У пациентов с синдромом жжения полости рта в отсутствии выраженных депрессивно-ипохондрических переживаний и при низком уровне критичности к своему состоянию предпочтение следует отдавать психорелаксационной терапии, а при высоком уровне тревожно-депрессивных переживаний когнитивной гипнотерапии. Результаты групповой терапии сохраняются на протяжении полугода.

Раздел подготовил П. В. Корой

ТРЕБОВАНИЯ И УСЛОВИЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ «ВЕСТНИК МОЛОДОГО УЧЕНОГО»

1. Общие положения

В журнале «Вестник молодого ученого» публикуются статьи по всем медицинским специальностям молодых ученых (соискателей, аспирантов, докторантов), в том числе в соавторстве.

В журнале публикуются передовые статьи, оригинальные исследования, обзоры, клинические наблюдения, информационные материалы, письма в редакцию. Все материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Рецензирование статей анонимное.

2. Основные требования к статьям, представляемым для публикации в журнале

Статья (за исключением обзоров) должна содержать новые научные результаты.

Статья должна соответствовать тематике и научному уровню журнала.

Статья должна быть оформлена в полном соответствии с требованиями к оформлению статей (см. п. 3 Требования к оформлению статей для публикации в журнале «Вестник молодого ученого»).

3. Требования к оформлению статей для публикации в журнале «Вестник молодого ученого»

Статья, набранная в текстовом редакторе World, шрифт Times New Roman, 12, междустрочный интервал 1,5 (в таблицах междустрочный интервал 1), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные – 20 мм. Стиль статьи должен быть ясным, лаконичным.

Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) название статьи (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилию автора (ов); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) введение (без выделения подзаголовка); 6) материал и методы; 7) результаты и обсуждение; 8) заключение (выводы); 9) таблицы, рисунки; 10) подписи к рисункам; 11) литература; 12) резюме; 13) ключевые слова. Пункты 2–5 помещаются через пробел между ними.

Текст. Во введении обязательна формулировка цели исследования с полным ответом на вопрос: что необходимо изучить (оценить), у каких лиц (больных), каким методом. В разделе «Материал и методы» обязательно указывать методы статистической обработки. При изложении результатов исключить дублирование данных, приведенных в таблицах, ограничиваясь упоминанием наиболее важных. При обсуждении новые и важные аспекты своего исследования сопоставлять с данными других исследователей, не дублируя сведения из введения и данные раздела «Результаты». Обязательна расшифровка аббревиатур при первом упоминании слова в тексте. Не следует применять сокращения в названиях статьи. В написании числовых значений десятые доли отделяются от целого числа запятой, а не точкой.

Таблицы, рисунки (иллюстрации). Каждая таблица печатается на отдельной странице в формате RTF, должна иметь название и порядковый номер (в верхней части таблицы). В сносках указывать статистические методы оценки вариабельности данных и достоверности различий. Ссылка на таблицу и рисунок по тексту оформляется следующим образом: (табл. 1 (2, 3 и т. д.) или (рис. 1 (2, 3 и т. д.). Место в тексте, где должна быть помещена таблица или рисунок, обозначается на поле слева квадратом с указанием в нем номера таблицы или рисунка. Общее количество таблиц и рисунков в статье должно быть не более 3. Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Иллюстрации (черно-белые) представляются в 2-х экземплярах (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) в электронном виде приложением отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC – *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 ppi (точек на дюйм). Подписи к иллюстрациям не входят в состав рисунков, а прилагаются отдельным текстом в World'95/97.

Список литературы печатается на отдельном листе (листах) через 1,5 интервала. Все цитируемые работы помещаются по алфавиту: вначале на русском, затем на иностранных языках. Количество литературных источников не должно превышать 5 для кратких сообщений, 20 для оригинальных статей и 30–40 – для обзоров. Допускается (за исключением особых случаев) цитирование литературы только последних 5–10 лет выпуска, не рекомендуется цитировать диссертации (только авторефераты). Библиография должна быть открытой (с полным цитированием работы, в том числе ее названия). Библиографическое описание источника должно проводиться в строгом соответствии с ГОСТ 7.1 – 2003. (Статьи журналов: Иванов, А. О. Дисплазия соединительной ткани у детей / А. О. Иванов, С. Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 5. – С. 61–67. Статьи из сборников: Иванов, Л. О. К вопросу о возрастном развитии сосудов / Л. О. Иванов // Сб. научн. тр. / Актуальные проблемы морфологии. – Красноярск, 2005. – С. 45–46. Гордеев, В. А. Кровеносное русло сердца / В. А. Гордеев. – Ярославль, 1997. – 150 с.)

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Резюме на русском и английском языках (объемом до одной страницы) печатаются на отдельных страницах и включают название статьи, фамилии и инициалы авторов, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение. На этой же странице помещаются ключевые слова (не более 8) на русском и английском языках.

Объем оригинальной статьи, как правило, должен составлять 5-6 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) – 3–4 страницы, обзоров – 6-8 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы и резюме), кратких сообщений – 2–3

страницы (представляются в соответствии с правилами оформления оригинальных статей, исключая таблицы, рисунки и резюме).

В редакцию направляется 2 экземпляра статьи (один подписанный) и ее вариант на магнитном носителе с названием файла по фамилии первого автора. Файлы на магнитном носителе предоставляются на DVD или CD-диске (CD-RW) только в формате RTF. Во избежание не раскрытия файла желательно на дискете сделать директорию «COPI» и записать статью вместе с резюме повторно. К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором выполнена работа, виза руководителя на первой странице статьи «В печать», заверенная печатью. Статьи по электронной почте не принимаются. К статье должны быть приложены сведения о каждом авторе (ФИО полностью, ученая степень, ученое звание, полное название организации места работы, должность, телефон рабочий и мобильный, электронный адрес), подписанные всеми авторами, указан ответственный за контакты с редакцией. При отсутствии этих данных материалы не рассматриваются.

Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Вестник молодого ученого».

Статьи должны быть тщательно отредактированы и выверены автором. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать присланные статьи. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже представленных на рассмотрение в другие редакции. Рукописи не возвращаются. Авторам опубликованных работ высылается экземпляр журнала.

Статьи принимаются к публикации только при наличии рецензии. Рецензия подписывается доктором наук, заверяется в соответствии с правилами.

Статьи с электронным носителем направлять по адресу: 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310, Ставропольский государственный медицинский университет, редакция «Вестник молодого ученого» или по e-mail: paule75@yandex.ru.

Подписано в печать .10.2015. Формат 60x84 1/8. Бумага мелованная. Гарнитура «Pragmatica».
Печать офсетная. Усл. печ. л. . Тираж 650 экз. Заказ № .

Отпечатано в типографии Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.