№ 1 (12) 2016

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

ПЕДИАТРИЯ / PEDIATRICS

В. Д. УНТЕВСКАЯ
ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ДЕТЕЙ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ БЕККЕРА 3

V. D. UNTEVSKAYA
FEATURES OF MECHANISMS OF HEART RATE VEGETATIVE REGULATION OF CHILDREN WITH BECKER MUSCULAR DYSTROPHY

ОБЗОР / REVIEW

А. Н. КАСЬЯНОВА, С. В. ДОЛБНЯ, В. А. КУРЬЯНИНОВА, Г. С. АНИСИМОВ, Л. М. АБРАМСКАЯ, Д. В. БОБРЫШЕВ, А. В. ЯГУПОВА, Р. А. АТАНЕСЯН, А. Г. АКСЁНОВ
ВИТАМИН D И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ. СООБЩЕНИЕ 3. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D 6

A. N. KASYANOVA, S. V. DOLBNYA, V. A. KURYANINOVA, G. S. ANISIMOV, L. M. ABRAMSKAYA, D. V. BOBRISHEV, A. V. YAGUPOVA, R. A. ATANESYAN, A. G. AKSENOV
VITAMIN D AND ITS BIOLOGICAL ROLE IN THE ORGANISM. REPORT 3. METHODS OF PREVENTION AND TREATMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY

И. С. МУХОРАМОВА
МОЛЕКУЛЫ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ 13

I. S. MUKHORAMOVA
MOLECULES OF IMMUNOGLOBULINS SUPERFAMILY IN CHRONIC LIVER DISEASES

Л. А. АЙРАПЕТЯН
КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ 22

L. A. AYRAPETYAN
CARDIORENAL SYNDROME

М. С. АСХАКОВ, С. В. ТКАЧЁВА
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЮ И ТЕЧЕНИЕ СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ 28

M. S. ASKHAKOV, S. V. TKACHEVA
MODERN VIEW OF ORIGIN, ETIOLOGY AND COURSE OF SYPHILITIC INFECTION

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

П. В. КОРОЙ
ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ 33

P. V. KOROY
PSORIATIC ARTHRITIS

П. В. КОРОЙ
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ 40

P. V. KOROY
FUNCTIONAL DYSPEPSIA

А. В. РЫБАС
АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ 45

A. V. RYBAS
APLASTIC ANEMIA

М. С. АСХАКОВ, В. В. ЧЕБОТАРЁВ
ПЕРВИЧНЫЙ ПЕРИОД СИФИЛИСА (SYPHILIS PRIMARIA) 49

M. S. ASKHAKOV, V. V. CHEBOTARYOV
PRIMARY PERIOD OF SYPHILIS (SYPHILIS PRIMARIA)

КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ / CLINICAL ANALYSES

А. В. ЯГОДА
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, КОТОРЫЙ РАЗВИЛСЯ ПОСЛЕ ТЯЖЁЛОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА У ЖЕНЩИНЫ С НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ СОСУДИСТОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ, БОЛЕЮЩЕЙ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ И С ДЕТСТВА КАШЛЯЮЩЕЙ 56

A. V. YAGODA
CLINICAL CASE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, WHICH DEVELOPED AFTER HARD EMOTIONAL STRESS AT WOMAN WITH UNFAVORABLE CARDIOVASCULAR HEREDITY SUFFERING FROM INFECTIOUS ENDOCARDITIS, AND COUGHING SINCE CHILDHOOD

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ / NEWS FROM DISSERTATIONAL COUNCILS 59

УДК 616.127-008: 653.3/.5

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ДЕТЕЙ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ БЕККЕРА

В. Д. Унтевская

ФГБАОУ ВПО «Северо-Кавказский Федеральный университет», Ставрополь

Сердце является высокочувствительным индикатором всех происходящих в организме событий. Ритм и сила сердечных сокращений, регулируемых через симпатические и парасимпатические отделы вегетативной нервной системы, очень чутко реагируют на любые стрессовые воздействия [3, 6].

Наиболее простой и доступный метод, позволяющий судить о степени напряжения регуляторных систем – это математический анализ ритма сердца или метод вариационной пульсометрии [1–3]. В основе метода лежит математический анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР), являющегося одним из весьма чувствительных индикаторов адаптационно-компенсаторной деятельности целостного организма.

Подробное изучение ВСР у детей с мышечной дистрофией Беккера разного возраста, представляется важным моментом медико-биологических исследований. Их ценность состоит в донозологической диагностики нормальных, пограничных и патологических состояний детского организма при мышечной патологии [2, 6, 9].

У большинства детей с мышечной дистрофией Беккера вовлечение сердца в патологический процесс является патогномоничным симптомом заболевания. По данным ряда источников, сердце при мышечной дистрофии Беккера вовлекается в патологический процесс в 75 % случаев [5, 8]. Чаще всего на начальном этапе заболевания развиваются субклинические изменения миокарда, выявляемые при эхографии, затем формируется гипертрофия миокарда и/или нарушения ритма; впоследствии, как правило, процесс заканчивался развитием дилатационной кардиомиопатии [4, 7].

Длительное повышение нагрузки на миокард ведёт к развитию дилатационной кардиомиопатии и митральной регургитации. Сердечная недостаточность при мышечной дистрофии Беккера проявляется раньше, чем дыхательная. Причиной смерти больных с прогрессирующей мышечной дистрофией Беккера являются жизнеугрожающие сердечно-сосудистые осложнения [7, 8].

Анализируя литературу, посвящённую этой проблеме, мы не встретили подробных данных математического анализа сердечного ритма у детей, страдающих мышечной дистрофией Беккера.

Цель исследования: определить перспективность использования метода вариационной пульсометрии в оценке резервных возможностей сердечно-сосудистой системы у детей, страдающих мышечной дистрофией Беккера.

Материал и методы исследования. Обследовано 24 мальчика с мышечной дистрофией Беккера в возрасте от 6 до 10 лет. Контрольную группу составили 24 здоровых мальчика того же возраста. С учётом возраста здоровые и больные мальчики были разделены на две группы: группа 1 – возраст 6-7 лет (первое детство), группа 2 – возраст 8-10 лет (второе детство).

Адаптивные возможности сердечно-сосудистой системы у детей, страдающих мышечной дистрофией Беккера, и детей контрольной группы, изучали с использованием программно-аппаратного комплекса «Варикард 2.5», включающего 39 показателей. Комплекс позволяет диагностировать ранние проявления изменения механизмов регуляции, которые предшествуют энергетическим и метаболическим нарушениями, и, таким образом, имеют прогностическое значение.

Проанализированы следующие характеристики: частота сердечных сокращений (уд. в мин.); Мо (мода) – диапазон значений наиболее часто встречающихся кардиоинтервалов (мс) и характеризующее гуморальный канал регуляции; АМо (амплитуда моды) – число значений интервалов, соответствующих моде, выраженное в %, отражает состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы; Δ_X (вариационный размах), указывающий на степень влияния парасимпатической нервной системы на кардиоритм (мс); СКО (среднее квадратичное отклонение) (мс) – отражает стабильность (изометрию) режима сердца и активность вагусного влияния, суммарное влияние автономного и центрального контуров регуляции; ИН (индекс напряжения) $\frac{\mathbf{AMo}}{2\Delta \cdot Mo}$ (усл. ед.) или индекс Баевского наиболее полно информирует о напряжении компенсаторных механизмов организма.

Широко применяемым тестом для исследования резервов вегетативной регуляции кровообращения является клино-ортостатическая проба (КОП). В ходе исследования детям с мышечной дистрофией Беккера и детям контрольной груп-

Унтевская Вера Дмитриевна, студентка ФГБАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет»; тел.: 89614752287; e-mail: Untevskaya_vera26@mail.ru

пы проводилась КОП: 5 минут обследуемые находились в состоянии лежа – клиноположении, затем их просили встать и находится в положении стоя еще 5 минут – ортоположении.

При сравнении количественных переменных использовался t-критерий Стьюдента и критерий соответствия Пирсона (χ^2). Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты анализа пульсограмм детей первого детства в физиологических условиях и при выполнении КОП представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели математического анализа ритма сердца у детей периода 1-го детства

	ЧСС	Мода (Mo), мс	Дисперсия (D), мс^2	Среднее квадратичное отклонение (SDNN, СКО)	Амплитуда моды (CV, AM_O), %	Разность величин кардиоинтервалов (RMSSD, ИН)	Вариационный размах (pNN5,Δ_X)
Здоровые, период 1-го детства							
Клиностаз	68,5±8,4	738,5±52,1	14790,8±895,6	115,2±40,2	14,48±4,1	117,1±9,2	50,28±9,4
Ортостаз	102,9±9,7	578,4±103,5	15470,2±631,4	66,0±35,2	105,6±4,16	41,6±25,3	12,59±12,4
P	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,01
Дистрофия Беккера, период 1-го детства							
Клиностаз	85,7±11,1	902,5±17,6	14659,1±1282,7	105,8±62,8	11,5±7,7	107,7±60,4	38,8±2,7
Ортостаз	115,7±14,1	691,9±114,5	6091,5±567,2	65,4±30,1	9,6±4,8	56,3±25,1	9,5±4,6
P	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001
P_1	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P_2	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05

Примечание: P – уровень достоверных различий данных в клиноположении и ортостазе в каждой группе; P_1 – уровень достоверных различий в клиноположении между здоровыми и больными; P_2 – уровень достоверных различий данных в ортостазе между здоровыми и больными.

В стандартных условиях в клиноположении у всех детей первого периода детства выявлен вегетативный гомеостаз в пределах нормы. У детей с мышечной дистрофией Беккера в регуляции сердечного ритма выявлена ведущая роль гуморального канала связи, о чем свидетельствует величина Моды – 902,5±17,6 мс. Периферические аппараты гемодинамического гомеостаза у детей с мышечной дистрофией отреагировали достоверным возрастанием частоты сердечных сокращений.

Выполнение нагрузочной пробы у здоровых детей первого детства вызвало достоверное возрастание величины параметра (AMo), характеризующего активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и снижение величины показателя, отражающего активность парасимпатического контура, что с физиологической точки зрения представляется целесообразным и закономерным.

По иному отреагировали механизмы регуляции кардиоритма на выполнение нагрузочной пробы у детей с мышечной дистрофией. На фоне резкого (в 4,1 раза) снижения вагусных влияний (парасимпатический контур) в 1,4 раза возросла частота сердечных сокращений, что в совокупности указывает на снижение функционального резерва регуляторного аппарата сердечно-сосудистой системы. Установленный факт подтверждается и обнаружением асимпатикотонического патологического варианта вегетативной реактивности.

Параметры вариационной пульсометрии у детей второго периода детства представлены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели математического анализа ритма сердца у детей периода 2-го детства

	ЧСС	Мода (Mo), мс	Дисперсия (D), мс^2	Среднее квадратичное отклонение (SDNN, СКО)	Амплитуда моды (CV, AM_O), %	Разность величин кардиоинтервалов (RMSSD, ИН)	Вариационный размах (pNN5, ΔX)
Здоровые, периода 2-го детства							
Клиностаз	78,5±4,4	663,5±52,1	3916,1±776,6	68,24±10,2	8,46±4,1	70,1±8,2	20,78±6,4
Ортостаз	82,59±4,7	792,24±14,5	11281,12±911,6	91,4±10,26	1176±2,26	74,36±4,8	33,52±5,43
P	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,01
Дистрофия Беккера, период 2-го детства							
Клиностаз	76,82±2,8	670,25±29,6	3812±416,95	60,18±3,81	9,5±0,71	75,32±1,4	11,8±1,7
Ортостаз	90,7±3,9	794,9±414,5	10091 ±615,2	82,4±15,1	10,53±2,0	72,3±5,1	24,9±4,1
P	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P_1	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P_2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: P – уровень достоверных различий данных в клиноположении и ортостазе в каждой группе; P_1 – уровень достоверных различий в клиноположении между здоровыми и больными; P_2 – уровень достоверных различий данных в ортостазе между здоровыми и больными.

В периоде второго детства в условиях физиологического покоя выявлен вегетативный гомеостаз в пределах нормы, о чем свидетельствуют значения ИН Баевского. В клиноположении у детей с мышечной дистрофией Беккера выявлено достоверное увеличение частоты сердечных сокращений.

Выполнение нагрузочной пробы здоровыми детьми второго детства привело к возрастанию величины вариационного размаха, отражающего активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что выявляет нарушение баланса звеньев вегетативной нервной системы и указывает на снижение ее функциональной активности. Однако, аналогичным образом реагируют регуляторные механизмы при выполнении функциональной нагрузки и в организме детей с мышечной дистрофией. Вероятно, это объяснимо с позиции онтогенетических особенностей. Справедливость данного предположения подтверждается и межгрупповым анализом параметров вариационной пульсометрии. Если в периоде первого детства при мышечной дистрофии выявлен асимпатикотонический вариант вегетативной реактивности, то в периоде второго детства выявлен симпатикотонический в пределах физиологической нормы вариант вегетативной реактивности.

Заключение. В современных условиях система медицинской помощи детям нуждается в совершенствовании знаний, основанных на последних достижениях медико-биологической науки. Проблема первичной профилактики связана с трактовкой различных состояний, особенно предпатологических. Анализ параметров вариационной пульсометрии, характеризующий функциональную активность сердечно-сосудистой системы, даёт возможность оценить резервные возможности не только здоровых детей в условиях покоя и при выполнении нагрузочных проб, но и адаптационные возможности пациентов детского возраста с серьёзной мышечной патологией. Резервные возможности или «генетический багаж здоровья» позволяют оценить уровни здоровья и формы его нарушения.

Литература

1. Агаджанян, Н. А. Спектральный анализ в оценке уровней управления ритмом сердца в юношеском периоде / Н. А. Агаджанян, О. А. Бутова, Л. Д. Цатурян // Проблемы развития биологии и экологии в Ставропольском крае: материалы 52-й научной конференции «Университетская наука – региону» Ставрополь: СГУ, 2007. – 348 с.
2. Бабунц, И. В. Азбука вариабельности сердечного ритма / И. В. Бабунц, Э. М. Мириджанян, Ю. А. Машаех. – Ставрополь: Принтмастер, 2002. – 112 с.
3. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Барсеньева. – М., Медицина, 2001. – 236 с.
4. Грознова, О. С. Современные методы обследования больных гипертрофической кардиомиопатией / О. С. Грознова, И. В. Леонтьева, А. А. Полякова // Росс. вестник перинатол. педиатр. – 2014. – № 4. – С. 23-28.
5. Дадали, Е. Л. Особенности клинических проявлений и алгоритмы молекулярно-генетической диагностики наследственных прогрессирующих мышечных дистрофий / Е. Л. Дадали // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. – Новосибирск, 2009. – С.174-183.
6. Кубергер, М. Б. Кардиоинтервалография. Возможности и перспективы использования в педиатрии / М. Б. Кубергер // Вопросы охраны материнства и детства. – 1984. – № 3. – С. 7-10.
7. Леонтьева, И. В. Критерии прогноза, современные подходы к диагностике и лечению дилатационных кардиомиопатий у детей / И. В. Леонтьева, Ю. М. Белозеров / Методические рекомендации МЗ РФ. – 2004. – 22 с.
8. Лобзин, В. С. Лечение наследственных миодистрофий / В. С. Лобзин // Молекулярная диагностика наследственных болезней и медико-генетическое консультирование. – М., 2005. – Т. 2. – С.118-125.
9. Malik, M. Heart rate variability / M. Malik, A. J. Camm / Armonk. – NY, Future Pub. – 1995.

ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ДЕТЕЙ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ БЕККЕРА

В. Д. УНТЕВСКАЯ
Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь

В статье представлен анализ параметров вариационной пульсометрии детей возраста 6-10 лет с мышечной дистрофией Беккера в сравнении с здоровыми детьми. После выполнения клиноортостатической пробы у детей с мышечной дистрофией на фоне резкого снижения вагусных влияний достоверно возростает частота сердечных сокращений, что указывает на снижение функционального резерва регуляторного

FEATURES OF MECHANISMS OF HEART RATE VEGETATIVE REGULATION OF CHILDREN WITH BECKER MUSCULAR DYSTROPHY

V. D. UNTEVSKAYA
North-Caucasian Federal University, Stavropol

The article presents an analysis of the parameters of pulsometry variation of children aged 6-10 years with Becker muscular dystrophy when compared with healthy children. After the wedge orthostatic test in children with muscular dystrophy on the background of decrease in vagal influences the heart rate significantly increases, which indicates a reduction in the functional reserve of the regulatory apparatus of the cardiovascular

аппарата сердечно-сосудистой системы. Установленный факт подтверждается обнаружением асимпатикотонического патологического варианта вегетативной реактивности у детей с наследственной нервно-мышечной патологией.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Беккера, кардиоритм, вегетативная регуляция, вариационная пульсометрия

system. Established fact is confirmed by the detection of pathological variants asympathicotonic reactivity in children with hereditary neuromuscular disease.

Key words: Becker muscular dystrophy, heart rate, autonomic regulation, variation pulsometry

УДК 577.16: 615.356-08-039.71

ВИТАМИН D И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ. СООБЩЕНИЕ 3. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

А. Н. Касьянова[1], С. В. Долбня[1], В. А. Курьянинова[1, 2], Г. С. Анисимов[3], Л. М. Абрамская[1], Д. В. Бобрышев[1], А. В. Ягупова[1], Р. А. Атанесян [1], А. Г. Аксёнов[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

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

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

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

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

Атанесян Роза Артуровна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89283770998, e-mail: rozaatanesyan@rambler.ru

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

Витамин D, как один из важнейших микронутриентов, имеет огромное значение для организма человека, которое заключается не только в его влиянии на процессы формирования костной системы, но и во многих внекостных эффектах холекальциферола. Проблема дефицита витамина D в настоящее время приобретает особое значение, поскольку, по данным многочисленных эпидемиологических исследований, гиповитаминоз D имеется почти у половины населения мира [34-36].

Вопрос оптимального уровня витамина D остаётся не в полной мере решенным. Большинство отечественных экспертов, изучающих влияние витамина D на обменные процессы в организме, придерживаются Клинических рекомендаций Эндокринологического общества США (2011) [29, 32], согласно которым нижний порог 25(OH)D в сыворотке определяется как 75 нмоль/л или 30 нг/мл [1, 5, 6]. Результаты

многоцентрового исследования по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России показывают, что в Российской Федерации лишь каждый третий ребёнок первых 3 лет жизни имеет достаточный уровень витамина D (>30 нг/мл) [7] .

Физиологическая потребность в витамине D Институтом медицины США (IOM) определяется в зависимости от возраста и продемонстрирована в таблице 1 [29]. В Российской Федерации на сегодняшний день физиологическая потребность в витамине D для детей и взрослых составляет 10 мкг/сут (400 МЕ/сут), для лиц старше 60 лет – 15 мкг/сут (600 МЕ/сут) [10].

Таблица 1

Физиологическая потребность в витамине D (IOM) [29]

Возраст	Рекомендуемая суточная норма витамина D, МЕ	Безопасный верхний предел витамина D, МЕ
0-12 месяцев	400	1000-1500
1-13 лет	600	2500-4000
14-18 лет	600	4000
19-70 лет	600	4000
71 год и старше	800	4000
Беременные и кормящие женщины	600	4000

Как известно, естественными источниками витамина D являются солнечное облучение и продукты питания. При условии, что организм получает достаточное количество ультрафиолетового излучения спектра B, потребность в витамине D компенсируется полностью. Однако количество витамина D, синтезируемого под действием инсоляции, зависит от столь многочисленных и разнообразных факторов, таких как длина волны излучения, исходная пигментация кожи, возраст, уровень загрязнённости атмосферы, особенности национальной одежды, использование солнцезащитных кремов и др. [32].

В то же время, энтеральный путь поступления витамина D во многих регионах мира также весьма ограничен в связи с тем, что лишь немногие продукты содержат достаточные уровни холекальциферола. Один из наиболее богатых его источников – жирная рыба, небольшое количество витамина D содержится в говяжьей печени, сыре, яичных желтках и молочных продуктах [6]. Очевидно, что для того, чтобы добиться оптимального уровня обеспеченности витамином D, необходимо ежедневно съедать сотни граммов рыбы, десятки яиц и выпивать несколько литров молока, что представляется абсолютно нереальным и неприемлемым с точки зрения физиологии питания и баланса других макро- и микронутриентов (таблица 2) [47].

Таблица 2

Источники витамина D [47]

Пищевой продукт	Содержание, мг/100 г	Количество продукта, обеспечивающее суточную потребность, г
Печень трески	100	2,5
Рыба	0,02-0,03	35-50
Яйца	0,0047	215
Печень	0,0025	400
Сливочное масло	0,0015	700

Исходя из существующих на сегодняшний день реалий, разработано несколько путей профилактики гиповитаминоза D, но наиболее важными являются фортификация продуктов питания, причём как для детей, так и для взрослых, и сапплементация микронутриентами населения, наиболее подверженного развитию микронутриентной недостаточности.

Под фортификацией продуктов питания понимают искусственное увеличение содержания незаменимых микронутриентов, т.е. витаминов и минералов (включая микроэлементы) в продуктах питания с целью повышения питательной ценности пищи и здоровья населения с минимальным риском развития побочных эффектов [50].

В развитых странах, в частности в США и Канаде, витамином D обогащаются молочные продукты, соки, хлеб, каши быстрого приготовления, хлопья для завтрака и детское питание [9, 32, 39]. В большинстве стран Европы молоко витамином D не обогащают, поскольку в 1950 г. произошла массовая интоксикация витамином D детей раннего возраста, в результате чего были приняты законы, запрещающие обогащение продуктов питания витамином D. В настоящее время лишь в странах Северной Европы (Швеция и Финляндия) витамином D обогащают молоко, маргарин и хлеб [32].

В США обогащение молока витамином D началось в 1930 году [48]. Первоначально молоко обогащалось витамином D при облучении ультрафиолетом или путём кормления коров облученными дрожжами. Этот метод был заменен в 1940-х годах более простой и эффективной методикой добавления концентрата витамина D в молоко, как это практикуется и сегодня [20, 52]. В США обогащение продуктов витамином D является добровольным для производителей, но, в то же время, оно строго регламентируется законом, поскольку фортифицированные продукты относятся к категории функциональных пищевых продуктов, что, в свою очередь, ограничивает чрезмерное использование добавок, в частности витамина D [20, 52]. В частности, в США законодательно установлено, что обогащение витамином D разрешённых продуктов не должно превышать 20 МЕ/100 ккал [20]. Витамином D обогащаются практически все молочные продукты в Соединенных Штатах, за исключением сыра и мороженого. Некоторые компании также добавляют витамин D в сухие завтраки, соевое молоко, рисовое молоко и апель-

синовый сок, как правило, вместе с кальцием [20]. Несмотря на то, что в США большинство готовых сухих завтраков обогащаются холекальциферолом, в Канаде фортификация сухих завтраков витамином D ограничена [20].

Поскольку витамин D является жирорастворимым соединением, во всем мире для обогащения им являются весьма привлекательными продуктами жиры и маргарин [17, 24, 54].

Витамин D является более стабильным, чем другие микронутриенты, и лучше других сохраняется в пище в процессе приготовления. Чтобы уменьшить потери жирорастворимых витаминов, рекомендуются способы приготовления пищи с очень небольшим количеством масла, т.е. выпечка или поджаривание без масла [52]. Обогащение витамином D маргарина является обязательным в Канаде и добровольным в США [20]. В Канаде закон обязывает обогащение молока витамином D в дозировке 180 МЕ/250 мл, а молочных продуктов и маргарина – 530 МЕ/100 г.

Осуществляемая на протяжении уже нескольких десятилетий в США и Канаде фортификация продуктов питания холекальциферолом значительно повысила показатели обеспеченности витамином D населения в этих странах. Потенциал и эффективность стратегий обогащения витамином D продуктов питания с целью улучшения обеспеченности населения витамином D, рассматривались в ряде исследований [18, 44]. По результатам крупного мета-анализа установлено, что потребление обогащённых витамином D продуктов питания было эффективным и значительно увеличивало уровень 25(OH)D, причём, по сравнению с такими продуктами, как крупы, соки, молочные продукты и маргарин, наибольшим эффектом обладало цельное молоко, с которым поступало 44 % общего суточного объёма витамина D [45]. Средний индивидуальный приём витамина D в составе обогащённых продуктов составил примерно 11 мкг/сут (440 МЕ/сут) (диапазон 120-1000 МЕ/сут), что позволило увеличить концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови на 7,7 нг/мл. Это соответствовало 0,5 нг/мл увеличения в 25(OH)D на каждые 40 МЕ/сут [18].

В то же время, после повышения норматива нормальной обеспеченности витамином D до уровня 30 нг/мл и выше, произошедшего в 2011 году на фоне издания клинических рекомендаций Эндокринологического общества США [32], стало очевидным, что среднесуточное потребление витамина D населением Северной Америки гораздо ниже, а уровень фортификации продуктов недостаточен. Другими словами, употребление в пищу фортифицированных холекальциферолом продуктов не позволяет полностью удовлетворить суточную потребность в витамине D у значительной доли населения. Авторы сделали закономерный вывод о необходимости более высоких доз витамина D для фортификации продуктов питания в США и Канаде, которые необходимы для увеличения доли лиц с уровнем 25(OH) D≥20 нг/мл в популяции [20].

В Индии наиболее потребляемыми продуктами питания являются рис и пшеница, поэтому стратегия обогащения витамином D направлена именно на эти продукты. Молоко, которое обогащается витамином D во всем мире чаще других продуктов, в Индии обогащается редко, поскольку оно является недоступным в социально-экономическом плане для большинства населения страны [17, 25].

Мука чапати (пшеничная мука) является самым распространенным продуктом в Индии. Чапати употребляют в пищу лица всех возрастов, социально-экономических слоев, сельское и городское население. Индийские дети начинают есть чапати с 12-месячного возраста, к 2-3 годам они съедают около 20 г муки в день. Взрослые в северной и центральной Индии, как правило, потребляют 150-200 г муки ежедневно. Очевидно, что этот продукт как никакой другой, подходит для обогащения витамином D [52]. Эффективность фортификации витамином D муки продемонстрировала в Индии весьма обнадеживающие результаты [41-43, 46]. В одном из исследований 45 человек ежедневно в течение 12 месяцев употребляли в пищу по одной фортифицированной витамином D булочке из чапати (в одной булочке 125 мкг или 5000 МЕ витамина D). В начале исследования концентрация 25(OH)D в сыворотке составляла 28,5±10,8 нг/мл, к концу исследования – 125,6±38,8 нг/мл (p=0,001) [42].

В другом исследовании изучалось влияние обогащённой муки (6000 МЕ/кг) на уровень кальцидиола сыворотки крови. Несколько семей в течение полугода употребляли в пищу продукты, приготовленные из данной муки, при этом концентрация 25(OH)D к концу исследования повысилась в среднем на 19,5±1,2 нг/мл [46].

Некоторые штаты в Индии реализуют программы по поставке пищевых масел, обогащённых витаминами A и D, в системах государственной помощи малоимущим слоям населения, однако информации об эффективности этих программ нет [52].

В России к настоящему моменту число фортифицированных витамином D продуктов минимально – адаптированные смеси для детского питания, единичные молочные продукты и очень небольшое количество «сухих» завтраков обогащены витамином D в сочетании с кальцием [12].

С учётом отсутствия в рационе детей и подростков в нашей стране фортифицированных холекальциферолом продуктов питания, единственным гарантированным способом коррекции рациона является сапплементация препаратами витамина D [3]. В отличие от фортификации термин «сапплементация» (supplementation), широко используемый в зарубежной литературе, означает дополнительный приём микронутриентов в форме фармацевтических препаратов для восполнения их недостаточного поступления с пищей или достижения дополнительного положительного эффекта [13].

В России зарегистрированы различные формы витамина D (таблица 3) [2]. По **фармакологической** активности препараты витамина D разделяют на две группы. В первую объединены препараты, обладающие умеренной активностью – нативные витамины D_2 (эргокальциферол) и D_3 (холекальциферол), а также структурный аналог витамина D_3 – дигидротахистерол. Во вторую группу входят активный метаболит витамина D_3 и его аналоги: кальцитриол, альфа-кальцидиол и др. [14-16].

Таблица 3

Препараты витамина D и его метаболитов, зарегистрированные в РФ [2]

Препарат	Доза	Примечания
Действующее вещество: эргокальциферол (витамин D_2), масляный раствор, жирорастворимая форма		
Эргокальциферол	0,0625 %, 0,125 %, 0,5 %	малоактивная, устаревшая форма
Действующее вещество: холекальциферол, масляный раствор		
Вигантол, р-р	20000 МЕ/мл (667 МЕ/кап)	У пациентов с холестазом, низким уровнем желчных кислот биодоступность снижена
Витамин D_3	20000 МЕ/мл	
Витамин D_3 B.O.N.	200000 МЕ/мл, в/в	
Бебисан D_3, р-р, 10 мл	200 МЕ/кап	
Действующее вещество: холекальциферол, водный раствор		
Аквадетрим, р-р	15000 МЕ/мл (500 МЕ/кап)	Мицеллированная форма, всасывается вне зависимости от состояния печени и приема пищи
Действующее вещество: альфакальциферол		
Альфа Д3-Тева, капс.	0,25, 0,5, 1 мкг	Активная форма витамина для пациентов с нарушениями функций почек. Применять по назначению врача. С осторожностью: нефролитиаз, атеросклероз, пациентам с высоким риском развития гиперкальциемии
Оксидевит, р-р	9 мкг/мл	
Оксидевит, капс.	0,25 мкг	
Альфадол, капс.	0,25 мкг	
Действующее вещество: кальцитриол		
Остеотриол, капс.	0,25, 0,5 мкг	Высокоактивная форма, применять строго по показаниям врача. Индивидуальный подбор дозы препарата для предупреждения гиперкальциемии
Ракальтрол, капс.	0,25, 0,5 мкг	

В педиатрии наиболее часто используются препараты витамина D_3 (холекальциферол), который, являясь провитамином, преобразуется в организме в активную форму гормона (кальцитриол). Среди препаратов холекальциферола выделяют две группы – масляные растворы и водный раствор мицелл витамина D_3 [2, 22, 26, 49]. Мицеллярная форма, в которой находится витамин D в водном растворе (препарат «АКВАДЕТРИМ») соответствует той форме холекальциферола, в которой он всасывается в кишечнике после эмульгации желчными кислотами [22, 38, 40].

Использование препаратов на основе активных форм витамина D (альфа-кальцидиола и кальцитриола) должно проводиться исключительно по назначению врача, так как они в полном смысле являются гормональными препаратами. К ограничениям применения препаратов витамина на основе активных форм относится возраст (менее 3 лет), нефролитиаз, атеросклероз. Помимо этого при использовании кальцитриола необходим постоянный контроль уровня кальция, по крайней мере, дважды в неделю [2].

Имеющиеся данные фундаментальных и клинических исследований убедительно демонстрируют, что рекомендуемые в России в настоящее время нормы суточного потребления витамина D для детей – 400 МЕ/сут – существенно занижены [2]. Результаты многочисленных клинических исследований и мета-анализов показывают, что увеличение потребления витамина D на каждые 100 МЕ/сут связано с повышением содержания 25(OH)D в сыворотке на 1,0 нг/мл. Очевидно, что для достижения оптимального уровня кальцидиола в крови у детей требуется приём от 1000 до 3000 МЕ/сут [28, 31, 36, 37].

В одном из таких клинических исследований подростки были разделены на две группы, одна из которых получала витамин D в дозе 200 МЕ/сут, другая 2000 МЕ/сут в течение 1 года. К концу исследования лишь у 4 % детей первой группы был зафиксирован уровень кальцидиола сыворотки ≥30 нг/мл, в то время как во второй группе данный показатель имели 64 % обследуемых [27].

Согласно Глобальному консенсусу по профилактике и лечению алиментарно-обусловленного рахита, опубликованному в январе 2016 года [23], минимальной достаточной дозой для профилактики гиповитаминоза D для детей с рождения до 12 месяцев является 400 МЕ/сут, в зависимости от режима кормления. По истечении 12-месячного возраста, все дети и взрослые должны удовлетворять свои потребности в витамине D использованием дополнительного приёма витамина не менее 600 МЕ/сут, также как это рекомендует Институт Медицины США [29]. В то же время, увеличение потребления витамина до 1000 МЕ/сут способно обеспечить для ребёнка дополнительные преимущества, а максимальная польза для детского здоровья достигается при увеличении суточного потребления витамина D до 2000 МЕ/сут [21, 32, 47].

Эндокринологическое общество США рекомендует использовать высокие профилактические дозы витамина D, которые позволяют достичь уровня 30 нг/мл. Для этого детям первого года жизни нужно назначать по 400-1000 МЕ ежедневно (безопасно до 2000 МЕ), детям и подросткам от 1 года до 18 лет – ежедневно по 600-1000 МЕ (безопасно до 4000 МЕ), а взрослым старше 18 лет – по 1500-2000 МЕ/сут (безопасно до 10000 МЕ/сут) [8, 32].

Математический анализ позволил отечественным учёным разработать «ступенеобразную» схему профилактического дозирования витамина D [2, 3]. В соответствии с этой схемой, дети до 4 мес. ежедневно должны получать 500 МЕ витамина D (недоношенные дети 800-1000 МЕ/сут); дети от 4 мес. до 4 лет – 1000 МЕ/сут; от 4 до 10 лет – 1500 МЕ ежедневно, и наконец, дети старше 10 лет и взрослые – 2000 МЕ/сут.

Особого внимания заслуживает дополнительное назначение препаратов витамина D во время беременности и в периоде лактации. Сапплементация рациона беременных женщин крайне важна, потому что роль дефицита витамина D неопровержимо доказана в возникновении целого ряда осложнений беременности: гипертонии, нефропатии, увеличении частоты спонтанных преждевременных родов и операций кесарева сечения, развитии бактериального вагиноза на ранних сроках беременности и т.д. [11, 19, 30]. С другой стороны, уровень кальцидиола у новорождённых тесно коррелирует с обеспеченностью матери; следовательно, дети, родившиеся от матерей с гиповитаминозом D, гораздо чаще имеют недостаточность витамина D [51].

Согласно рекомендациям по сапплементации витамином D для взрослого населения и групп риска в странах Центральной Европы (2013), женщины, планирующие беременность, должны применять добавки витамина D в соответствии с рекомендациями для взрослых. Акушеры-гинекологи должны рекомендовать приём витамина D, по крайней мере, со второго триместра беременности в дозировке 1500-2000 МЕ/сут, в то же время целесообразно рассмотрение возможности назначения препаратов витамина D с момента подтверждения беременности. В период лактации рекомендован дополнительный приём витамина D в дозировке до 6000 МЕ/сут [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённый анализ литературы демонстрирует, что по сути мультидисциплинарная проблема диагностики и коррекции недостаточности витамина D в различных популяциях не только привлекает внимание врачей многих специальностей, но и является одной из очевидных точек приложения усилий клинических фармакологов, гигиенистов, технологов пищевой промышленности во всём мире.

Масштабные исследования, проводимые в настоящее время в нашей стране и за рубежом, позволяют не только выяснить зависимость между заболеваемостью и структурой смертности и обеспеченностью детского и взрослого населения витамином D. Конечной целью является определение оптимального уровня, необходимого для сохранения и поддержания здоровья населения, а также создание фортифицированных продуктов питания для эффективной массовой профилактики недостаточности витамина D и разработка практических рекомендаций по коррекции гиповитаминоза в группах риска с помощью сапплементации препаратами холекальциферола для системы здравоохранения.

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. Громова, О. А. Витамин D – смена парадигмы / О. А. Громова, И. Ю. Торшин // Под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой – М.: ТОРУС ПРЕСС, 2015. – 464 с.
3. Громова, О. А. О дозировании витамина D у детей и подростков / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, И. Н. Захарова [и др.] // Вопр. совр. педиатр. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 38-47.
4. Захарова, И. Н. Известные и неизвестные эффекты витамина D / И. Н. Захарова, С. В. Яблочкова, Ю. А. Дмитриева // Вопр. совр. педиатр. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 20-26.
5. Захарова, И. Н. Недостаточность и дефицит витамина D: что нового? / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, С. В. Яблочкова [и др.] // Вопр. совр. педиатр. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 134-140.
6. 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 [и др.] – М., 2011. – 96 с.
7. Захарова, И. Н. Результаты многоцентрового исследования «Родничок» по изучению недостаточности витамина D у детей раннего возраста в России / И. Н. Захарова, С. В. Мальцев, Т. Э. Боровик [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т. 94, № 1. – С. 62-67.
8. Лашкова, Ю. С. Профилактика и лечение дефицита витамина D: современный взгляд на проблему / Ю. С. Лашкова // Педиатр. фармакол. – 2015. – Т. 12, № 1. – С. 46-52.
9. Мальцев, С. В. Оценка обеспеченности витамином D детей и подростков / С. В. Мальцев, Э. М. Шакирова, Л. З. Сафина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93, № 5. – С. 32-38.
10. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. – Метод. рекоменд. МР 2.3.1.2432-08. – М., 2008. – 50 с.
11. Потрохова, Е. А. Недостаточность витамина D / Е. А. Потрохова, Н. В. Соботюк, С. В. Бочанцев [и др.] // Педиатр. фармакол. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 30-33.
12. Сайгитов, Р. Т. Дифференцированный («сезонный») подход при профилактике недостаточности витамина D_3 у детей / Р. Т. Сайгитов // Вопр. совр. педиатр. – 2009. – Т. 8, № 5. – С.70-79.

13. Шарманов, Т. Ш. Питание – важнейший фактор здоровья человека / Т. Ш. Шарманов. – Алматы: Асем-Систем, 2010. – 480 с.
14. Шварц, Г. Я. Витамин Д и Д-гормон / Г. Я. Шварц. – М.: Анахарсис, 2005. – 152 с.
15. Шварц, Г. Я. Витамин Д, Д-гормон и альфакальцидол: молекулярно-биологические и фармакологические аспекты / Г. Я. Шварц // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 3. – С. 2-7.
16. Шварц, Г. Я. Фармакотерапия остеопороза / Г. Я. Шварц. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 368 с.
17. Babu, J. Frequency of lactose malabsorption among healthy southern and northern Indian populations by genetic analysis and lactose hydrogen breath and tolerance tests / J. Babu, S. Kumar, P. Babu [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2010. – Vol. 91. – P. 140-146.
18. Black, L. J. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification / L. J. Black, K. M. Seamans, K. D. Cashman [et al.] // J. Nutr. – 2012. – Vol. 142. – P. 1102-1108.
19. Bodnar, L. M. The prevalence of preterm birth and season of conception / L. M. Bodnar, H. N. Simhan // Paediatr. Perinatal. Epidemiol. – 2008. – Vol. 22, № 6. – P. 538-545.
20. Calvo, M. S. Survey of current vitamin D food fortification practices in the United States and Canada / M. S. Calvo, S. J. Whiting // J. Ster. Biochem. Mol. Biol. – 2013. – Vol. 136. – P. 211-213.
21. Camargo, C. A. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children / C. A. Camargo, D. Ganmaa, R. Sidbury // J. Allergy Clin. immunol. – 2014. – Vol. 134, № 4. – P. 831-835.
22. Carre, M. Solubilization of vitamin D_3 in micellar solution / M. Carre, L. Miravet, D. Hioco // C R Seances Soc. Biol. Fil. – 1972. – Vol. 166, № 6. – P. 807-811.
23. Craig, F. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets / F. Craig, C. F. Munns, N. Shaw [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2016. – Vol. 101, № 2. – P. 394-415.
24. Darnton-Hill, I. Fortification strategies to meet micronutrient needs: successes and failures / I. Darnton-Hill, R. Nalubola // Proc. Nutr. Soc. – 2002. – Vol. 61. – P. 231-241.
25. Gallego Romero, I. Herders of indian and european cattle share their predominant allele for lactase persistence / I. Gallego Romero, C. Basu Mallick, A. Liebert [et al.] // Mol. Biol. Evol. – 2012. – Vol. 29. – P. 249-260.
26. Goncalves, A. Phytoster-ols can impair vitamin D intestinal absorption in vitro and in mice / A. Goncalves, B. Gleize, R. Bott [et al.] // Mol. Nutr. Food Res. – 2011. – Vol. 55, № 2. – P. 303-311.
27. Grant, C. C. Reduced primary care respiratory infection visit following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomized controlied trial / C. C. Grant, S. Kaur, F. Waymouth [et al.] // Acta Paediatr. – 2014. – P.11-19.
28. Heaney, R. P. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol / R. P. Heaney, K. M. Davies, T. C. Chen [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2003. – Vol. 77. – P. 204-210.
29. Heaney, R. P. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient / R. P. Heaney, M. F. Holick // J. Bone Miner. Res. – 2011. – Vol. 26. – P. 455-457.
30. Hensel, K. J. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis / K. J. Hensel, T. M. Randis, S. E. Gelber [et al.] // Amer. J. Obst. Gyn. – 2011. – Vol. 204, № 1. – e1-41.
31. Holick, M. F. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences / M. F. Holick, T. C. Chen // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 87, № 4. – P. 1080-1086.
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. – P. 1911-1930.
33. Holick, M. F. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited / M. F. Holick, N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – P. 1153-1158.
34. Holick, M. F. Vitamin D deficiency / M. F. Holick // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – 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: extraskeletal health / M. F. Holick // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 5. – P. 95-105.
37. Holick, M. F. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D / M. F. Holick, R. M. Biancuzzo, T. C. Chen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 3. – P.677-681.
38. Hollander, D. Mechanism and site of small intestinal uptake of vitamin D_3 in pharmacological concentrations / D. Hollander, T. C. Truscott // Am. J. Clin. Nutr. – 1976. – Vol. 29, № 9. – P. 970-975.
39. Kienreich, K. Vitamin D, arterial hypertension and cerebrovascular disease / K. Kienreich, M. Grubler, A. Tomaschitz [et al.] // Indian J. Med. Res. – 2013. – Vol. 137. – P. 669-679.
40. Lenormand, Y. Intestinal absorption of the vitamin D, linoleic acid and cholesterol from micellar solutions: study in normal humans by the «in situ» perfusion method / Y. Lenormand, M. Rautureau, J. Y. Mary [et al.] // Biol. Gastroenterol. – 1975. – Vol. 8, № 3. – P. 207-221.

41. Madsen, K. H. Randomized controlled trial of the effects of vitamin D-fortified milk and bread on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in families in Denmark during winter: The vitmad study / K. H. Madsen, L. B. Rasmussen, R. Andersen [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2013. – Vol. 98. – P. 374-382.
42. Mocanu, V. Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 µg (5000 IU) vitamin D3 per daily serving / V. Mocanu, P. A. Stitt, A. R. Costan [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2009. – Vol. 89. – P. 1132-1137.
43. Natri, A. M. Bread fortified with cholecalciferol increases the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in women as effectively as a cholecalciferol supplement / A. M. Natri, P. Salo, T. Vikstedt [et al.] // J. Nutr. – 2006. – Vol. 136. – P. 123-127.
44. O'Donnell, S. Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: Systematic review / S. O'Donnell, A. Cranney, T. Horsley [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. – Vol. 88. – P. 1528-1534.
45. O'Mahony, L. The potential role of vitamin D enhanced foods in improving vitamin D status / L. O'Mahony, M. Stepien, M. J. Gibney [et al.] // Nutrients. – 2011. – Vol. 3. – P. 1023-1041.
46. Pietrek, J. Prevention of vitamin D deficiency in Asians / J. Pietrek, M. A. Preece, J. Windo [et al.] // Lancet. – 1976. – Vol. 307, № 1. – P. 1145-1148.
47. Pludowski, P. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski, E. Karczmarewicz, M. Bayer [et al.] // Endokrynol. Pol. – 2013. – Vol. 64, № 4. – P.319-327.
48. Rajakumar, K. Solar ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective / K. Rajakumar, S. L. Greenspan, S. B. Thomas [et al.] // Am. J. Public Health. – 2007. – Vol. 97. – P. 1746-1754.
49. Raurureau, M. Aqueous solubilisation of vitamin D3 in normal man / M. Rautureau, J. C. Rambaund // Gut. – 1981. – Vol. 22, № 5. – P. 393-397.
50. Recommendations on wheat and maize flour fortification. Meeting Report: Interim Consensus Statement / WHO, FAO, UNICEF, GAIN, MI, FFI – Geneva, World Health Organization. – 2009.
51. Rigo, J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants / J. Rigo, C. Pieltain, B. Salle, J. Senterre // Acta Paediatr. – 2007. – Vol. 96, № 7. – P. 969-974.
52. Ritu, G. Fortification of foods with vitamin D in India / G. Ritu, A. Gupta // Nutrients. – 2014. – Vol. 6. – P. 3601-3623.
53. Shand, A. W. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia / A. W. Shand, N. Nassar, P. Von Dadelszen, S. M. Innis, T. J. Green // Int. J. Obst. Gynaecol. – 2010. – Vol. 117, № 13. – P.1593-1598.
54. Yang, Z. A review of vitamin D fortification: Implications for nutrition programming in South-East Asia / Z. Yang, A. Laillou, G. Smith [et al.] // Food Nutr. Bull. – 2013. – Vol. 34. – P. 81-89.

ВИТАМИН D И ЕГО БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ В ОРГАНИЗМЕ. СООБЩЕНИЕ 3. МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕКАРСТВЕННОЙ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D

А. Н. КАСЬЯНОВА, С. В. ДОЛБНЯ,
В. А. КУРЬЯНИНОВА, Г. С. АНИСИМОВ,
Л. М. АБРАМСКАЯ, Д. В. БОБРЫШЕВ,
А. В. ЯГУПОВА, Р. А. АТАНЕСЯН, А. Г. АКСЁНОВ

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

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

Северо-Кавказский Федеральный университет, Ставрополь

В обзоре представлены данные литературы о методах массовой профилактики гиповитаминоза D с помощью фортификации продуктов питания и методик сапплементации рациона детей и взрослых из «групп риска» с использованием лекарственных препаратов холекальциферола. Подчёркнуто, что одними из наиболее удобных для массовой профилактики являются молочные продукты, фортификация которых повышает не только обеспеченность витамином D, но и позволяет повысить всасывание кальция, реализуя кальцие-

VITAMIN D AND ITS BIOLOGICAL ROLE IN THE ORGANISM. REPORT 3. METHODS OF PREVENTION AND TREATMENT OF VITAMIN D DEFICIENCY

A. N. KASYANOVA, S. V. DOLBNYA,
V. A. KURYANINOVA, G. S. ANISIMOV,
L. M. ABRAMSKAYA, D. V. BOBRISHEV,
A. V. YAGUPOVA, R. A. ATANESYAN, A. G. AKSENOV

Stavropol State Medical University, Stavropol

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

North Caucasian Federal University, Stavropol

This review summarizes the literature data on the methods of mass prophylaxis of vitamin D deficiency with the help of food fortification and supplementation diet techniques of children and adults from the "risk groups" using such drugs as Cholecalciferol. It stressed that one of the most convenient for mass prophylaxis are the dairy products, fortification which not only increases the availability of vitamin D, but also enhances the absorption of calcium, realizing the calcemic effects of cholecalciferol. Attention is drawn to the need to

мические эффекты холекальциферола. Обращено внимание на необходимость повышения дозировок и расширение ассортимента фортифицированных продуктов питания, особенно в нашей стране. Сапплементация рациона препаратами холекальциферола в грудном и раннем детском возрасте имеет очевидные преимущества перед фортификацией, однако требует создания общепринятых норм и схем использования препаратов витамина D, на что направлены основные усилия исследователей.

Ключевые слова: витамин D, недостаточность, холекальциферол, фортификация продуктов, сапплементация

increase the dosage and expansion of the range of fortified food products, especially in our country. Diet supplementation by Cholecalciferol in infancy and early childhood, has obvious advantages over fortification, however, requires the establishment of common standards and the use of schemes of vitamin D drugs that are directed at the basic research efforts.

Key words: vitamin D, deficiency, cholecalciferol, fortification of foods, supplementation

УДК 616.36: 539.61: 615.373

МОЛЕКУЛЫ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

И. С. Мухорамова

ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь

Воспаление – это реакция организма на внедрение инфекционного агента, введение антигена или повреждение тканей, обеспечивающая привлечение лейкоцитов и растворимых компонентов плазмы в очаги инфекции или повреждения ткани. Во время воспаления хемокины и цитокины усиливают презентацию на поверхности клеток молекул адгезии, усиливающих миграцию лейкоцитов из кровотока в ткани, в которой компоненты суперсемейства иммуноглобулинов играют ключевую роль [2, 9].

Суперсемейство иммуноглобулинов включает молекулу межклеточной адгезии (ICAM) 1, 2 и 3 типа, молекулу адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), молекулу адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов (PECAM-1), рецептор Т-лимфоцитов для антигена, корецепторные молекулы Т-лимфоцитов CD4, CD8 и В-лимфоцитов CD19, ивариантные домены молекул главного комплекса гистосовместимости. В эту группу также входит молекула адгезии высокоэндотелиальных венул лимфоидных образований в слизистых оболочках или адрессин 1 типа [2, 45].

Молекула межклеточной адгезии 1 типа – одноцепочечный трансмембранный гликопротеин с массой 55 kD, экспрессируемый на негемопоэтических клетках, таких как эндотелий, эпителий, фибробласты, гепатоциты, и на гемопоэтических элементах (макрофаги, лимфоциты, моноциты, дендритные клетки). Фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-1β и интерферон-γ стимулируют ее экспрессию, тогда как глюкокортикоиды оказывают противоположное влияние [2, 9].

ICAM-1 играет важную роль в иммунном ответе путем вовлечения в трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов к местам воспаления, а также во взаимодействии антигенпрезентирующих клеток с Т-лимфоцитами (формирование иммунологического синапса) [2, 45].

Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа – одноцепочечный трансмембранный гликопротеин, обеспечивающий адгезию лимфоцитов, моноцитов, натуральных киллерных клеток, эозинофилов, базофилов. Лигандом для нее является лейкоцитарный β1-интегрин – очень поздний антиген 4 типа (VLA-4). VCAM-1/VLA-4 взаимодействие обусловливает адгезию циркулирующих не-нейтрофильных лейкоцитов к активированному эндотелию с последующей экстравазацией и миграцией в очаг воспаления. Молекула адгезии также принимает участие во внесосудистой лейкоцитарной адгезии и играет роль в ангиогенезе [2, 9].

VCAM-1 экспрессируется на эндотелии неконституционально, на ее индуцибельную экспрессию позитивно влияют липополисахарид, фактор роста эндотелия сосудов, фактор некроза опухоли-α, интерлейкины-1β, –4 и интерферон-γ [2, 45].

PECAM-1 экспрессируется на нейтрофилах, моноцитах и эндотелиальных клетках и связывается с αv/β3-интегрином. Полагают, что PECAM-1 ответственна за лейкоцитарно-эндотелиальные реакции и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов [2].

Молекула межклеточной адгезии 1 типа при хронических заболеваниях печени

В норме экспрессия ICAM-1 в печени носит незначительный характер, распределяясь на эн-

Мухорамова Ирина Сергеевна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница»; тел.: 89054484141, e-mail: irina.muhoramova@mail.ru

дотелии портальных сосудов и синусоидальных клетках. Развитие воспалительного процесса в органе сопровождается усилением ее экспрессии не только на синусоидальных клетках, но и на гепатоцитах. Так, при хроническом вирусном гепатите В повышенная экспрессия молекулы межклеточной адгезии 1 типа определялась на поверхности печеночных и синусоидальных клеток, тогда как в случаях HBsAg-носительства она встречалась только на гепатоцитах. При холестатической патологии печени ее интенсивная экспрессия обнаруживалась дополнительно на билиарном эпителии [18, 32, 38, 57].

Показана роль непосредственно гепатотропных вирусов в увеличении экспрессии ICAM-1. Так, трансфекция генома HBV в клетки гепатоцитов усиливала экспрессию протеина и РНК ICAM-1 через влияние протеина X в отсутствие стимулирующего воздействия цитокинов.

Формирование цирроза печени любой этиологии характеризовалось усиленной экспрессией медиатора на гепатоцитах и эндотелиоцитах. В модели цирроза печени высокая экспрессия молекулы определялась на синусоидальных клетках, эндотелии и гепатоцитах преимущественно в области септ и некровоспалительных участков печени [36, 59].

По данным ряда авторов, уровни ICAM-1 в крови были увеличены у больных хроническим гепатитом на фоне HBV- или HCV-инфекции [5, 7, 12, 13, 17, 18, 20, 21, 22, 37, 38, 43, 44, 49, 52]. Максимальные плазменные значения медиатора определялись в случаях острого вирусного гепатита С [56]. У больных хроническим вирусным гепатитом С наблюдались более высокие сывороточные уровни ICAM-1, чем в случаях HBV-инфекции [8]. Вместе с тем, G. Helaly и соавт. [27] не выявили отклонений от нормы содержания ICAM-1 у больных хроническим вирусным гепатитом С.

Коинфекция HCV с ВИЧ-инфекцией сопровождалась возрастанием сывороточных количеств молекулы адгезии [19]. В случаях криоглобулинемии на фоне HCV-инфекции наблюдалось повышение уровней ICAM-1 в крови [34].

Данные о взаимосвязи медиатора с генофенотипическими особенностями гепатотропных вирусов носят противоречивый характер. Так, зарегистрировано преобладание высоких уровней молекулы у пациентов с 1-м генотипом HCV [19]. Отмечена позитивная корреляция растворимой ICAM-1 со степенью виремии при хроническом вирусном гепатите С [8, 47] и печеночной экспрессии и сывороточного содержания молекулы – при хроническом гепатите В [8, 48]. Напротив, в ряде исследований сопряженности продукции медиатора с выраженностью вирусной нагрузки HCV выявлено не было [22, 27].

Гиперактивация эндотелия у больных циррозом печени [3, 4, 11] способствует повышенному образованию посредников межклеточных взаимодействий в эндотелиальных клетках. В гепатоцитах также усиливается экспрессия молекул адгезии под влиянием провоспалительных цитокинов [24]. Так, сывороточная концентрация ICAM-1 была увеличена при циррозе печени [10, 12, 24, 25, 29, 37, 52]. Отмечены более высокие плазменные уровни ICAM-1 у больных С-вирусным циррозом печени по сравнению со случаями хронического вирусного гепатита С [8, 17, 18, 39, 41]. Вместе с тем, имеются сведения об отсутствии достоверных различий ее показателей у взрослых [51] и у детей [12] с HCV-инфекцией в зависимости от стадии заболевания.

Невирусные заболевания печени также характеризуются развитием дисбаланса в системе межклеточных посредников. Так, при аутоиммунном гепатите сывороточное содержание медиатора, будучи повышенным, снижалось на фоне применения глюкокортикоидов [49, 52]. Различные стадии алкогольной болезни печени сопровождались возрастанием значений ICAM-1 в крови с максимальными уровнями при остром алкогольном гепатите, положительно взаимосвязанными с регулярностью употребления алкоголя и негативно – с длительностью абстиненции. Уменьшение содержания ICAM-1 в печеночной вене на фоне лечения алкогольного гепатита глюкокортикоидами коррелировало с динамикой гистологических нарушений [50, 52].

При неалкогольной жировой болезни печени плазменные показатели медиатора увеличивались, достигая крайних величин при неалкогольном стеатогепатите [40, 50]. Отмечена сопряженность ICAM-1 с наличием артериальной гипертензии у больных неалкогольным стеатогепатитом [50].

Первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит и внепеченочный холестаз на фоне холедохолитиаза характеризировались увеличением концентрации ICAM-1 в крови и повышением ее печеночной экспрессии [46, 49, 52]. Урсодезоксихолевая кислота в виде монотерапии или в комбинации с преднизолоном и азатиоприном способствовала снижению сывороточного содержания ICAM-1 у больных первичным билиарным циррозом [46].

У больных раком печени повышенная экспрессия ICAM-1 определялась как в опухоли, так и в окружающей печеночной ткани с преимущественной локализацией медиатора на мембране или в эндоплазматическом ретикулуме опухолевых клеток [39, 59]. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы на фоне цирроза печени сопровождалось ростом плазменных значений молекулы адгезии [37, 39, 52], взаимосвязь которых с уровнем α-фетопротеина и размерами опухоли носила противоречивый характер [27, 37]. Вместе с тем, сывороточные уровни ICAM-1 более 1000 мкг/л являлись предиктором появления карциномы [37].

В ряде исследований отмечена позитивная корреляция молекулы межклеточной адгезии 1 типа с активностью аминотрансфераз и концентрацией билирубина при HBV- и HCV-инфекции [8, 17, 19, 21, 22, 27, 49, 56]. Эта взаимосвязь с показателями АлАТ сохранялась и на стадии цирроза и рака печени [27]. Активное течение аутоиммунного гепатита также сопровождалось бо-

лее высокими значениями медиатора в крови по сравнению с пациентами, имеющими минимальную степень цитолитического синдрома [49]. У больных циррозом печени уровни ICAM-1 положительно коррелировали с величинами СОЭ [8]. Напротив, имеются данные об отсутствии корреляции ICAM-1 в крови с активностью АлАТ, особенно в случаях цирроза печени [17, 33, 38, 47].

Взаимосвязь плазменных уровней молекулы адгезии с показателями холестаза при патологии печени носила прямой характер [21].

С утяжелением тяжести цирроза печени сывороточная концентрация ICAM-1 нарастала, достигая максимальных величин при классах B и C по Child-Pugh, суб- и декомпенсированной портальной гипертензии [10, 17, 24]. Выявлена позитивная корреляция плазменного уровня медиатора с показателями индекса Child-Pugh, билирубина крови при циррозе печени и гепатоцеллюлярной карциноме, тогда как для альбумина и протромбинового индекса она носила противоположный характер [10]. При высоких градациях пищеводных венэктазий на фоне цирроза печени регистрировались сравнительно более высокие значения ICAM-1 в крови, которые коррелировали с выраженностью варикозно расширенных вен пищевода [8]. Показатели ICAM-1 более 871,0 нг/мл были сопряжены с повышенным риском наличия венэктазий пищевода высоких степеней у больных циррозом печени [8].

Однако имеется мнение об отсутствии влияния тяжести цирроза печени на показатели ICAM-1 в крови [17]. Так, прогрессирование портальной гипертензии не сопровождалось динамикой сывороточного содержания медиатора, как и не отмечено возрастания концентрации молекулы адгезии в асцитической жидкости у больных алкогольным циррозом печени, что свидетельствует о ее низкой перитонеальной продукции [32].

Напротив, при появлении спонтанного бактериального перитонита на фоне цирроза печени количество ICAM-1 в крови было выше, чем при неосложненном асците, что сочеталось с ростом ее уровней в асцитической жидкости [25].

Увеличенные значения ICAM-1 в крови больных циррозом печени были связаны с анемией, подчеркивая важную роль воспаления в развитии анемического синдрома [8, 16]. Кроме того, в случаях цирроза печени отмечена взаимосвязь повышенных показателей медиатора с низким содержанием тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов в крови [8, 28, 39].

Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа и хроническая патология печени

Острый воспалительный процесс в печени характеризовался повышенной экспрессией VCAM-1 на синусоидальных клетках с отсутствием способности гепатоцитов к продукции медиатора. Однако при билиарной атрезии помимо эндотелия ее гиперэкспрессия определялась в желчных протоках и гепатоцитах. Увеличенная экспрессия молекулы адгезии на синусоидальных эндотелиальных и портальных дендритных клетках, обусловленная хронической вирусной инфекцией, была связана с новообразованием микрососудов в воспаленных портальных трактах. В модели цирроза печени высокая экспрессия медиатора определялась на синусоидальных клетках, эндотелиоцитах и гепатоцитах, преимущественно в области фиброзных септ и некровоспалительных участков печени [32, 36, 57].

У больных хроническим гепатитом наблюдалось увеличение уровней VCAM-1 в крови [13, 20, 33, 43, 49]. У больных хроническим вирусным гепатитом C наблюдались более высокие сывороточные уровни VCAM-1, чем в случаях HBV-инфекции [8]. Вместе с тем, C. Bruno и соавт. [17] не выявили отклонений показателей медиатора при хроническом вирусном гепатите C. Также не установлено взаимосвязи VCAM-1 со степенью виремии HCV [47], однако максимальные значения молекулы адгезии выявлены у пациентов с 1-м генотипом HCV [19].

Имеется мнение, что VCAM-1 играет важную роль в патогенезе васкулита, ассоциированного со смешанной криоглобулиемией. Так, ее сывороточные уровни и экспрессия на эндотелии у больных хроническим вирусным гепатитом C были значительно повышены и нарастали с усилением тяжести васкулита [30].

Не вызывает сомнений факт увеличения содержания VCAM-1 в крови при циррозе печени [10, 24, 25, 29, 52], которое не зависело от вида вируса [17, 28]. Отмечено преобладание сывороточных значений молекулы адгезии в случаях C-вирусного ЦП по сравнению с HCV-инфекцией без цирротической трансформации процесса [8, 17].

При аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе и неалкогольной жировой болезни печени наблюдался рост значений плазменных VCAM-1 [40, 49, 52]. Вместе с тем, показатели медиатора в крови не были сопряжены с появлением гепатоцеллюлярной карциномы [28].

Имеются противоречивые мнения в отношении взаимосвязи VCAM-1 с активностью печеночного процесса. Так, продемонстрирована позитивная корреляция молекулы адгезии с активностью АлАТ и АсАТ при хроническом вирусном гепатите C [8, 19, 49]. С другой стороны, ряд авторов оспаривает возможность взаимоотношений VCAM-1 с выраженностью цитолитического синдрома, особенно на стадии цирроза [17, 33, 38, 47].

Сывороточная концентрация VCAM-1 нарастала с усилением тяжести цирроза печени, достигая максимальных значений при классе C по Child-Pugh и декомпенсированных формах портальной гипертензии [10, 17, 24]. В ряде исследований отмечено наличие корреляции плазменных показателей медиатора со значениями прогностических шкал Child-Pugh и MELD [10, 29]. О взаимосвязи молекулы адгезии с гепатоцеллюлярной дисфункцией у больных циррозом печени свидетельствует ее сопряженность с активностью холинэстеразы, величинами альбуминемии, протромбиновой активности и показателями билирубина [10].

Аналогичная взаимосвязь VCAM-1 и выраженности портальной гипертензии была продемон-

стрирована в случаях билиарной атрезии [32]. Появление спонтанного бактериального перитонита на фоне цирроза печени сопровождалось ростом сывороточных значений молекулы адгезии [25]. При высоких градациях пищеводных венэктазий на фоне цирроза печени регистрировались сравнительно более высокие значения VCAM-1 в крови, которые коррелировали с выраженностью варикозно расширенных вен пищевода [8]. Показатели VCAM-1 более 7525 нг/мл были ассоциированы с повышенным риском венэктазий пищевода высоких степеней у больных циррозом печени и характеризовались умеренной диагностической точностью в обнаружении варикозного расширения вен пищевода 2-й и более степени [8].

Изменение количества VCAM-1 в крови играет важную роль в появлении гиперспленизма, о чем свидетельствует ассоциация увеличенных уровней медиатора с цитопеническим синдромом у больных циррозом печени [8, 16, 28, 39]. Значения VCAM-1 негативно коррелировали с содержанием эритроцитов, тромбоцитов в крови и уровнем гемоглобина у больных циррозом печени [8].

Предполагается немаловажное значение молекулы адгезии в развитии гипердинамического кровообращения при циррозе печени. Так, установлена отрицательная корреляция медиатора с показателями среднего АД, системного сосудистого сопротивления и сывороточного натрия [29].

Роль медиаторов межклеточных взаимодействий в развитии морфологических изменений в печени

Дисбаланс фиброгенеза и фибролиза в результате избыточной продукции молекул внеклеточного матрикса, снижения экспрессии тканевых металлопротеиназ и повышения синтеза их ингибиторов активированными звездчатыми клетками приводит к печеночному фиброзу, прогрессирование которого ведет к циррозу печени. С учетом определяющей роли эндотелия в инициации и развитии воспалительных и иммунных реакций (представление антигенов иммунным клеткам, выработка модуляторов воспаления, участие в тканевом ремоделировании) взаимосвязь молекул адгезии с морфологическими изменения в печени представляется вполне логичной.

Взаимодействия между лейкоцитами и синусоидальными клетками вовлечены в патогенез острого печеночного повреждения, а молекулы адгезии и провоспалительные цитокины играли ключевую роль в этих реакциях [42]. Развитие воспаления печени протекает с повышенной печеночной экспрессией молекулы межклеточной адгезии 1 типа [55]. В модели эндотоксин-индуцированного повреждения печени увеличение экспрессии ICAM-1 на синусоидальных эндотелиальных клетках приводило к усилению инфильтрации синусоидов нейтрофилами [42, 54], тогда как конканавалин-индуцированный гепатит на фоне дефицита ICAM-1 характеризовался минимальной выраженностью некрозов печени и низкой активностью аминотрансфераз [31]. У больных алкогольным гепатитом экспрессия медиатора на гепатоцитах, коррелирующая с гистологическими изменениями в печени и количеством лобулярных нейтрофилов, уменьшалась на фоне стероидной терапии. Отмечена прямая корреляция печеночной экспрессии мРНК фактора некроза опухоли-α с тканевой экспрессией мРНК ICAM-1 в случаях цирроза печени [36].

У больных хроническим вирусным гепатитом уровни ICAM-1 и VCAM-1 в крови возрастали с усилением жировой инфильтрации печени, достигая максимальных значений в случаях стеатоза 2-й степени и положительно коррелируя со степенью печеночного стеатоза [5, 6]. При умеренных и тяжелых морфологических проявлениях воспалительного компонента хронического вирусного гепатита наблюдались более высокие плазменные и тканевые значения ICAM-1 [5, 6, 19, 38, 48], позитивно коррелирующие с индексом гистологической активности [5, 6, 12, 17, 19, 21, 22, 41], в частности с портальным, перипортальным и лобулярным воспалением [41]. Аналогичная взаимосвязь медиатора с гистологической активностью выявлена у пациентов с алкогольной болезнью печени и первичным билиарным циррозом. Так, ICAM-1 обладала высокой чувствительностью и специфичностью в разграничении III и IV стадий первичного билиарного цирроза [46].

Случаи тяжелого фиброза/цирроза у больных хроническим вирусным гепатитом характеризовались более высокими плазменными значениями ICAM-1 [5, 6, 13, 19, 26, 47] с наличием прямой взаимосвязи медиатора со стадией гепатита [5, 6, 19, 22, 44]. Вместе с тем, A.M. El-Gohary и соавт. [21] не выявили взаимосвязи молекулы адгезии с выраженностью фиброза при хронической патологии печени.

Молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа играет важную роль в процессах воспаления и тканевого ремоделирования, доказательством чего служит факт ее повышенной экспрессии в печеночной ткани в случаях экспериментального гепатита [55], приводящей к усилению инфильтрации синусоидов нейтрофилами [54]. Выявлена прямая взаимосвязь печеночной экспрессии мРНК фактора некроза опухоли-α с тканевой экспрессией мРНК VCAM-1 в случаях цирроза печени [36].

В группе больных хроническим вирусным гепатитом с умеренными и тяжелыми воспалительными изменениями в печени определялись более высокие плазменные значения VCAM-1 [5, 6, 12, 19]. Напротив, имеются данные об отсутствии сопряженности сывороточного содержания молекулы адгезии с гистологической активностью вирусного гепатита [17, 33].

Прогрессирование фибротических изменений в печени вплоть до тяжелого фиброза/цирроза на фоне HBV- и HCV-инфекции сопровождалось достоверным ростом концентрации VCAM-1 в крови [5, 6, 13, 19, 26, 47], которая коррелировала с индексом фиброза [5, 6]. Несмотря на наличие прямой взаимосвязи показателей молекулы адгезии со стадией гепатита [19, 22, 44], ряд

авторов не выявили зависимости уровней медиатора от выраженности фиброза печени [26, 33].

Определение профиля медиаторов межклеточных взаимодействий у больных хронической вирусной патологией печени позволяет не только констатировать выраженность морфологических изменений, но и стратифицировать пациентов по группам с различной гистологической активностью и фиброзом печени. Так, показатели ICAM-1 более 462,0 нг/мл и VCAM-1 выше 1900 нг/мл были сопряжены с повышенным риском наличия индекса гистологической активности более 8 баллов у больных хроническим вирусным гепатитом и характеризовались умеренной диагностической точностью (72,0 % и 74,0 % соответственно) в обнаружении индекса гистологической активности более 8 баллов. Больные со значениями ICAM-1, превышающими более 626,0 нг/мл, и VCAM-1 не менее 3980 нг/мл имели повышенный шанс обнаружения тяжелого фиброза/цирроза (диагностическая точность 70,0 % и 82,0 % соответственно) [5, 6].

Взаимосвязь противовирусной терапии с молекулами суперсемейства иммуноглобулинов при вирусных заболеваниях печени

Целью лечебных мероприятий при хронических вирусных заболеваниях печени является подавление репликации вируса, что предотвращает развитие цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Учитывая вовлеченность нарушений межклеточных взаимодействий в развитии и прогрессировании хронической вирусной патологии печени логично предположить возможность влияния противовирусного лечения на функционирование молекул адгезии.

Нарушения иммунной системы при хроническом вирусном гепатите лежат в основе неадекватного ответа на противовирусную терапию. Факторы, ответственные за персистенцию вируса и низкий ответ к интерферону-α, до настоящего времени не уточнены [43], а целенаправленное изучение нарушений межклеточных взаимодействий на фоне противовирусного лечения практически не проводилось.

Известно, что противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С способствовала снижению показателей ICAM-1 [7, 43, 51, 53], тогда как у больных С-вирусным циррозом печени ее достоверной динамики не наблюдалось [51]. Однако после прекращения монотерапии [51] или комбинированного лечения хронического вирусного гепатита С [26] сниженные плазменные значения ICAM-1 возвращались к исходным уровням. Уменьшение уровней ICAM-1 в крови через 12 недель комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С наблюдалось вне зависимости от генотипа вируса или степени виремии [7].

Назначение больным хроническим вирусным гепатитом С интерферона-α приводило к снижению содержания медиатора только в случаях достижения вирусологического ответа по окончании терапии, тогда как у нон-респондеров значения медиатора в крови не изменялись [18, 38, 41, 53], что может служить дополнительным инструментом в прогнозировании положительного ответа на лечение [18, 53].

Комбинированная противовирусная терапия хронического гепатита С препаратами интерферона-α и рибавирина сопровождалась снижением концентрации ICAM-1 в крови только в случаях устойчивого вирусологического ответа [13, 19, 43, 47]. Достижение устойчивого вирусологического ответа на фоне комбинированной противовирусной терапии способствовало уменьшению (но не нормализации) сывороточных количеств ICAM-1 уже через 12 недель лечения, а в случаях нон-респондерства их значения не изменялись [7]. Важным моментом является тот факт, что у достигших стабильной авиремии больных хроническим гепатитом С определялась тенденция к более высоким исходным показателям ICAM-1 в крови [7]. Вместе с тем, по данным D. Dejica и соавт. [20] уменьшение сывороточных уровней молекулы адгезии не зависело от результатов лечения с более выраженным нормализующим эффектом у пациентов с вирусологическим клиренсом. При этом показатели ICAM-1 в конце лечения у респондеров не отличались от контрольных величин, тогда как при сохранении виремии они сохранялись повышенными [43].

Использование препаратов интерферона-α у больных хроническим вирусным гепатитом С с криоглобулинемическим васкулитом также способствовало снижению показателей ICAM-1, сочетающемуся с ремиссией васкулита [34].

В патогенезе интерферон-индуцированной депрессии помимо нарушенного уровня оксида азота играет роль повышенная экспрессия молекулы межклеточной адгезии 1 типа [35]. Увеличенная концентрация медиатора может быть сопряжена с депрессией у больных хроническим вирусным гепатитом С, что обусловлено его влиянием на проницаемость гематоэнцефалического барьера [18].

В ряде исследований отмечена низкая прогностическая ценность показателей ICAM-1 до лечения в отношении результатов противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С [18, 20, 56]. Вместе с тем имеется мнение о более высоких исходных уровнях медиатора у респондеров по сравнению с нон-респондерами [43]. N. Abdallah и соавт. [13], наоборот, выявили взаимосвязь повышенных показателей ICAM-1 до лечения с негативными результатами терапии хронического вирусного гепатита С.

По нашим данным, в случаях отсутствия устойчивого вирусологического ответа исходные значения ICAM-1 были ниже, чем у пациентов, достигших стабильного вирусологического клиренса. Больные с показателями ICAM-1 до лечения более 500 нг/мл имели повышенный шанс достижения положительных результатов терапии хронического гепатита С, при этом указанное значение ICAM-1 характеризовалось в прогнозировании устойчивого вирусологического ответа умеренной диагностической точностью (78,4 %) [7].

У больных HCV-ассоциированным циррозом печени позитивный эффект комбинирован-

ной противовирусной терапии характеризовался лишь уменьшением сывороточной концентрации ICAM-1. В случаях достижения устойчивого вирусологического ответа у больных С-вирусным циррозом печени, содержание ICAM-1 в крови через 12 недель лечения уменьшалось, тогда как отрицательные результаты терапии были связаны с отсутствием динамики молекулы адгезии. Удовлетворительные результаты противовирусной терапии ассоциировались со сравнительно более низким сывороточным содержанием ICAM-1 до лечения: больные с показателями ICAM-1 менее 638 нг/мл имели повышенный шанс достижения положительных результатов терапии (диагностическая точность 78,9 %) [8].

В динамике интерферонотерапии хронического вирусного гепатита В процент CD1α дендритных клеток в периферической крови увеличивался, особенно в случаях исчезновения виремии, что сопровождалось повышением экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 типа. По мнению авторов, это может быть важным механизмом противовирусного эффекта интерферона-α при HBV-инфекции [58].

Печеночная экспрессия ICAM-1 на фоне лечения больных хроническим вирусным гепатитом В интерфероном-α-2b уменьшалась только в случаях умеренного и тяжелого гепатита, при минимальных морфологических изменениях в печени динамики медиатора не наблюдалось [48, 60]. При этом клиренс HBV-ДНК отмечался только у пациентов с высокой экспрессией медиатора в печени [48]. Выявлены достоверные различия сывороточных уровней ICAM-1 до и после интерферонотерапии ХВГ В [61]. Эти результаты указывают, что повышенная экспрессия ICAM-1 до лечения может быть предиктором клиренса вируса в динамике терапии, а отсутствие или низкая экспрессия молекулы обусловливает хронизацию HBV-инфекции [61]. Тем не менее имеются данные об отсутствии влияния интерферона-α на показатели медиатора в крови у больных хроническим вирусным гепатитом В.

Монотерапия или комбинированная противовирусная терапия у пациентов с HCV-инфекцией не влияла на динамику VCAM-1 в крови [7, 12] или ее изменения не были связаны с результатами лечения [20, 21, 26]. По другим данным, у больных хроническим вирусным гепатитом С, достигших устойчивого вирусологического ответа, в процессе терапии определялись более низкие уровни VCAM-1 по сравнению со случаями сохранения виремии [19]. Динамика концентрации VCAM-1 в крови в процессе лечения отсутствовала вне зависимости от характера вирусологического ответа [7].

Исходное содержание VCAM-1 у больных хроническим гепатитом С не зависело от результатов лечения [7, 20, 21, 26]. Однако, N. Abdallah и соавт. [12] выявили более высокие исходные уровни молекулы в крови у нон-респодеров противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С.

У больных HCV-ассоциированным циррозом печени позитивный эффект комбинированной противовирусной терапии характеризовался уменьшением сывороточной концентрации VCAM-1. В случаях достижения устойчивого вирусологического ответа у больных С-вирусным циррозом печени, содержание VCAM-1 в крови через 12 недель лечения уменьшалось, тогда как отрицательные результаты терапии были ассоциированы с отсутствием ее динамики [8].

Показатели межклеточных взаимодействий в прогнозировании течения цирроза печени

Оптимизация прогноза у больных циррозом печени остается важной клинической проблемой, так как удельный вес лиц трудоспособного возраста среди умерших пациентов составляет 70 %, что свидетельствует о высокой социально-экономической значимости проблемы. При циррозе печени, преимущественно алкогольной этиологии, отмечена сравнительно высокая госпитальная летальность по сравнению с другой соматической патологией, связанная с развитием печеночной недостаточности, пищеводного кровотечения, реже – инфекционных осложнений [1].

У 16-28 % больных вирусным циррозом печени класса А по Child-Pugh наблюдается декомпенсация заболевания в течение пяти лет, выживаемость составляет 84-86 %, а развитие гепатоцеллюлярной карциномы отмечается у 9-10 % пациентов. Пятилетний показатель смертности у пациентов с компенсированным вирусным циррозом печени составил 15,3 %. При декомпенсированном циррозе печени однолетняя выживаемость не превышает 50 %, особенно в случаях рефрактерного асцита, гипоальбуминемии и эпизодов спонтанного бактериального перитонита. Кумулятивная смертность через 1, 3, 6 и 12 месяцев наблюдения у больных алкогольным циррозом печени, обусловленная пищеводным кровотечением и/или печеночной недостаточностью, равняется 18 %, 28 %, 36 % и 40 % соответственно, а кумулятивная смертность через 5, 10 и 15 лет составляет 71 %, 84 % и 90 % [15, 23].

Традиционной шкалой определения прогноза цирроза печени является индекс Child-Pugh, хотя имеются сомнения в адекватности его способности прогнозировать летальность. Показаны преимущества шкалы APACHE III в прогнозе госпитальной летальности при декомпенсированном циррозе печени по сравнению с индексом Child-Pugh. В настоящее время предлагаются различные шкалы и показатели неблагоприятного прогноза заболевания с более высокой предикторной точностью в отношении смертности, такие как шкала MELD и др. [14, 15].

Роль показателей суперсемейства иммуноглобулинов в прогнозировании неблагоприятных исходов цирроза печени до конца не установлена. Экспрессия ICAM-1 в печени может быть предиктором клинического прогноза при конечных стадиях HBV-инфекции [59]. По данным многофакторного анализа исходные показатели молекулы адгезии были связаны со смертностью при циррозе печени, обусловленной печеночными причинами [24]. В случаях летального исхода на фоне спонтанного

бактериального перитонита у больных циррозом печени исходно определялось сравнительно более высокое содержание медиатора в крови [25].

Кумулятивный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне хронического гепатита и цирроза печени, обусловленных HCV-инфекцией, был выше у пациентов с изначально увеличенными уровнями ICAM-1 в плазме [39]. Повышенная концентрация ICAM-1 в крови являлась фактором риска печеночноклеточного рака, что позволяет использовать ее в качестве предиктора опухолевой трансформации [37].

Исходные значения VCAM-1 у больных вирусным или алкогольным циррозом печени с последующим летальным исходом или трансплантацией печени были выше, чем в случаях благоприятного течения заболевания [29]. По данным А. В. Ягода и соавт. [10] у пациентов с циррозом печени, умерших в динамике трех лет наблюдения, изначально определялись достоверно более высокие уровни VCAM-1, чем при благоприятном прогнозе в течение указанного срока вне зависимости от причины летального исхода (кровотечение из пищеводных венэктазий, печеночная недостаточность с развитием комы или гепатоцеллюлярная карцинома).

Пациенты с циррозом печени с показателями ICAM-1 выше 1,20 мкг/мл и VCAM-1 более 14,25 мкг/мл имели повышенный риск смерти в течение трех лет после обследования. Вышеуказанное сывороточное содержание VCAM-1 характеризовалось высокой точностью в прогнозировании смерти у больных циррозом печени в течение 1 и 3 лет (90,5 % и 83,3 % соответственно), тогда как предсказательная способность показателей ICAM-1 была ниже (78,6 % и 76,2 % соответственно) [10].

Таким образом, при хронических заболеваниях печени наблюдается сопряженное с клиническими проявлениями нарушение иммунного гомеостаза, включающее повышение в крови показателей суперсемейства иммуноглобулинов. В основе выявленных отклонений лежат воспалительный процесс в печени и повреждение/активация/дисфункция эндотелия. Углубление дисбаланса медиаторов межклеточных взаимодействий при эволюции хронического гепатита в цирроз печени и наличие взаимосвязи с различными клиническими проявлениями печеночной патологии является неоспоримым доказательством важного клинико-патогенетического значения нарушений адгезивных молекул при хронических заболеваниях печени.

Литература

1. Белякин, С. А. Непосредственные причины смерти у больных циррозом печени по данным многопрофильного стационара / С. А. Белякин, А. Н. Бобров, С. В. Плюснин, А. И. Хазанов // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы 14-й Росс. конф. «Гепатология сегодня». – 2009. – № 1. – С. 7.
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. Корой, П. В. Взаимосвязь микроциркуляторных нарушений и эндотелиальных маркеров с исходами цирроза печени / П. В. Корой // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – Т. 18, № 2. – С. 21-25.
4. Корой, П. В. Влияние противовирусной терапии на функциональные показатели эндотелия при HCV-ассоциированной патологии печени / П. В. Корой // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 14, № 2. – С . 43-48.
5. 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.
6. Корой, П. В. Молекулы межклеточной адгезии и гистологическая картина при хронических вирусных заболеваниях печени / П. В. Корой, И. С. Мухорамова, А. В. Ягода // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 2. – С. 48-51.
7. Корой, П. В. Предикторная роль молекул адгезии в ответе на противовирусную терапию хронического гепатита С / П. В. Корой, А. В. Ягода, И. С. Мухорамова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 3. – С. 38-41.
8. Мухорамова, И. С. Клинико-патогенетическое значение молекул межклеточной адгезии при хронических заболеваниях печени: Автореф. дис… к-та мед. наук / И. С. Мухорамова. – Ставрополь., 2012. – 20 с.
9. Чепель, Э. Основы клинической иммунологии / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден / Перевод с англ. – 5-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 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 // Архивъ внутренней медицины. – 2014. – № 3. – С. 28-31.
11. Ягода, А. В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ) / А. В. Ягода, П. В. Корой. – Ставрополь, 2008. – 273 с.
12. Abdalla, A. Serum intercellular adhesion molecule-1 in children with chronic liver disease: relationship to disease activity / A. Abdalla, A. A. Sheesha, M. Shokeir [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47, № 6. – P. 1206-1208.
13. Abdallah, N. Evaluation of prognostic value of cell adhesion molecules in chronic hepatitis C therapy / N. Abdallah, M. Morsi, N. Hamed, H. Abdel Aziz // J. Venom. Anim. Toxins. Incl. Trop. Dis. – 2010. – Vol. 16, №3. – P. 442-448.

14. Addario, L. Prognostic value of quantitative liver function tests in viral cirrhosis: a prospective study / L. Addario, G. Scaglione, G. Tritto [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 18, № 7. – P. 713-720.
15. Bell, H. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 norwegian patients admitted to one unit / H. Bell, J. Jahnsen, E. Kittang [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39, № 9. – P. 858-863.
16. Bruno, C. M. Chronic anemia and adhesion molecules in patients with liver cirrhosis. A preliminary report / C. M. Bruno, C. Sciacca, D. Cilio [et al.] // Minerva. Gastroenterol. Dietol. – 2005. – Vol. 51, № 2. – P. 187-191.
17. Bruno, C. M. Circulating adhesion molecules in patients with virus-related chronic diseases of the liver / C. M. Bruno, C. Sciacca, D. Cilio [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 29. – P. 4566-4569.
18. Capra, F. Serum level of soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus: a prognostic marker for responses to interferon treatment / F. Capra, E. De Maria, C. Lunardi [et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 18, № 2. – P. 425-431.
19. De Castro, I. F. Hepatitis C virus infection is associated with endothelial dysfunction in HIV/hepatitis C virus coinfected patients / I. F. De Castro, D. Micheloud, J. Berenguer [et al.] // AIDS. – 2010. – Vol. 24, № 13. – P. 2059-2067.
20. Dejica, D. Serum levels of soluble intercellular-1 and vascular cell-1 adhesion molecules in chronic hepatitis C and the influence of interferon-alpha + ribavirin therapy / D. Dejica, M. Grigorescu, V. Dejica [et al.] // Rom. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 277-283.
21. El-Gohary, A. M. Soluble ICAM-1 in patients with chronic hepatitis C infection: a prognostic marker of disease activity / A. M. El-Gohary, N. A. Fawas, H. M. Hassoba [et al.] // Egypt. J. Immunol. – 2004. – Vol. 11. – P. 109-119.
22. El-Shazly, M. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in sera of patients with chronic hepatitis C / M. El-Shazly, N. Yehia Aly, I. El-Shimi [et al.] // Bull. Alexandria Faculty Med. – 2007. – Vol. 43, № 4. – P. 943-948.
23. Fattovich, G. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors / G. Fattovich, T. Stroffolini, I. Zagni, F. Donato // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127, № 5. – S. 35-50.
24. Giron-Gonzalez, J. A. Adhesion molecules as a prognostic marker of liver cirrhosis / J. A. Giron-Gonzalez, C. Martinez-Sierra, C. Rodriguez-Ramos [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40, № 2. – P. 217-224.
25. Giron-Gonzalez, J. A. Serial analysis of serum and ascetic fluid levels of soluble adhesion molecules and chemokines in patients with spontaneous bacterial peritonitis / J. A. Giron-Gonzalez, C. Rodriguez-Ramos, J. Elvira [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2001. – Vol. 123, № 1. – P. 56-61.
26. Granot, E. Cell adhesion molecules and hyaluronic acid as markers of inflammation, fibrosis and response to antiviral therapy in chronic hepatitis C patients / E. Granot, D. Shouval, Y. Ahur // Mediators. Inflamm. – 2001. – Vol. 10. – P. 253-258.
27. Helaly, G. F. Influence of hepatitis C virus infection on circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatitis C and hepatocellular carcinoma and their role in enhancing detection of hepatocellular carcinoma / G. F. Helaly, L. A. Abou Shamaa // Egypt. J. Immunol. – 2006. – Vol. 13, № 1. – P. 27-38.
28. Ho, J. W. Clinical significance of serum vascular cell adhesion molecule-1 levels in patients with hepatocellular carcinoma / J. W. Ho, R. T. Poon, C. S. Tong, S. T. Fan // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, № 14. – P. 2014-2018.
29. Iacono, O. Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule are related to hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis / O. Iacono, D. Rincon, A. Hernando [et al.] // Liver. Inter. – 2008. – Vol. 28, № 8. – P. 1129-1135.
30. Kaplanski, G. Vascular cell adhesion molecule-1 plays central role in the pathogenesis of severe forms of vasculitis due to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia / G. Kaplanski, T. Maisonobe, V. Marin [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42, № 3. – P. 334-340.
31. Kawasuji, A. L-selectin and intercellular adhesion molecule-1 regulate the development of Concanavalin A-induced liver injury / A. Kawasuji, M. Hasegawa, M. Horikawa [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2006. – Vol. 79, № 4. – P. 696-705.
32. Kobayashi, H. Serum concentration of adhesion molecules in postoperative biliary atresia patients: relationship to disease activity and cirrhosis / H. Kobayashi, K. Horikoshi, L. Long [et al.] // J. Pediatr. Surg. – 2001. – Vol. 36, № 8. – P. 1297-1301.
33. Kukla, M. Soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule-1: role in pathogenesis and diagnosis of chronic hepatitis C and association with response to antiviral therapy / M. Kukla, K. Zwirska-Korczala, A. Gabriel [et al.] // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 2, № 2. – P. 79-90.
34. Lamprechta, P. Immunological and clinical follow up of hepatitis C virus associated cryoglobulinaemic vasculitis // P. Lamprechta, F. Moosigb, A. Gausea [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – Vol. 60. – P. 385-390.

35. Lengyel, G. Hepatitis C Virus Infection and Depression / G. Lengyel, Z. Aszalys, Z. Tulassay // Hungarian Med. J. – 2007. – Vol. 1, № 1. – P. 55-62.
36. Lv, P. Effects of thalidomide on the expression of adhesion molecules in rat liver cirrhosis / P. Lv, S. C. Paul, Y. Xiao [et al.] // Mediators. Inflamm. – 2006. – Vol. 26, № 4. – P. 93253.
37. Mei, M. H. Clinical significance of serum intercellular adhesion molecule-1 detection in patients with hepatocellular carcinoma / M. H. Mei, J. Xu, Q. F. Shi [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 6, № 3. – P. 408-410.
38. Montalto, G. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in chronic hepatitis C patients with normal or elevated aminotransferase before and after alpha-interferon treatment / G. Montalto, L. Giannitrapani, M. Soresi [et al.] // Intervirology. – 2003. – Vol. 46, № 1. – P. 35-42.
39. Moriyama, M. Measurement of human intercellular adhesion molecule-1 in the blood is useful for predicting the occurrence of hepatocellular carcinomas from chronic hepatitis C and liver cirrhosis / M. Moriyama, H. Matsumura, J. Shioda [et al.] // Intervirology. – 2006. – Vol. 49, № 6. – P. 327-338.
40. 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.
41. Nouri-Aria, K. T. Serum intercellular adhesion molecule-1 in chronic hepatitis C: association with disease activity and response to interferon alpha / K. T. Nouri-Aria, J. Koskinas, C. J. Tibbs [et al.] // Gut. – 1995. – Vol. 36, № 4. – P. 599-603.
42. Ohira, H. Adhesion molecules and CXC chemokines in endotoxin-induced liver injury / H. Ohira, K. Abe, J. Yokokawa [et al.] // Fukushima J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 49, № 1. – P. 1-13.
43. Panasiuk, A. Monocyte chemotactic protein-1 and soluble adhesion molecules as possible prognostic markers of the efficacy of antiviral treatment in chronic hepatitis C / A. Panasiuk, D. Prokopowicz, B. Panasiuk // World. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, № 24. – P. 3639-3642.
44. Pata, C. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and nitric oxide in patients with chronic hepatitis related to hepatitis C virus: connection fibrosis / C. Pata, A. Yazar, E. Altintas [et al.] // Hepatogastroenterol. – 2003. – Vol. 50, № 51. – P. 794-797.
45. Petri, B. Molecular events during leukocyte diapedesis / B. Petri, M. G. Bixel // FEBS J. – 2006. – Vol. 273. – P. 4399-4407.
46. Polzien, F. Increased intercellular adhesion molecule-1 serum concentration in cholestasis / F. Polzien, G. Ramadori // J. Hepatol. – 1996. – Vol. 25, № 6. – P. 877-886.
47. Radu, C. Correlation of sICAM-1 and sVCAM-1 level with biochemical, histological and viral findings on chronic hepatitis C after interferon-alpha + ribavirin therapy / C. Radu, D. Dejica, M. Grigorescu [et al.] // Rom. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 12, № 2. – P. 91-95.
48. Rui-dan, Z. Alteration of intercellular adhesion molecule-1 expression in the liver and serum level of HBV DNA in chronic hepatitis B patients after interferon treatment / Z. Rui-dan, S. Yayong, L. Yan-hui [et al.] // African J. Microbiol. Res. – 2011. – Vol. 5, № 10. – P. 1211-1214.
49. Sacaguchi, M. Serum soluble adhesion molecules in chronic liver diseases / M. Sacaguchi, M. Zeniya, H. Takahashi [et al.] // Tokyo. Jikeikai. Med. J. – 2004. – Vol. 119, № 1. – P. 117-127.
50. Shuji, I. Serum intercellular adhesion molecule-1 in patients with nonalcoholic steatohepatitis: comparison with alcoholic hepatitis / I. Shuji, Y. Toyokazu, U. Shinichiro, Y. Massayoshi // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 2007. – Vol. 31, № 1. – P. S83-87.
51. Sonnante, A. M. Soluble intercellular adhesion molecule-1 in sera from patients with chronic hepatitis C undergoing interferon treatment / A. M. Sonnante, R. Cozzolongo, R. Cuppone [et al.] // Arch. Virol. – 1997. – Vol. 142, № 3. – P. 567-569.
52. Tortorella, C. Soluble intercellular adhesion molecule-1, Fas receptor (CD 95), and Fas ligand (sCD 95L) levels in chronic liver diseases of different etiology / C. Tortorella, R. Sacco, P. Orlando [et al.] // Immunopharmacol. Immunotoxicol. – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 19-33.
53. Warakomska, I. Serum intercellular adhesion molecule-1 concentration in interferon alpha treated patients with chronic viral C hepatitis / I. Warakomska, A. Wiczkowski, L. Kepa [et al.] // Wiad. Lek. – 2004. – Vol. 57, № 11-12. – P. 641-646.
54. Willuweit, A. Chronic inflammation and protection from acute hepatitis in transgenic mice expressing TNF in endothelial cells / A. Willuweit, G. Sass, A. Schöneberg [et al.] // J. Immunol. – 2001. – Vol. 167. – P. 3944-3952.
55. Wolf, D. TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the liver is under the control of TNFR1 – relevance for concanavalin A-induced hepatitis / D. Wolf, R. Hallmann, G. Sass [et al.] // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166, № 2. – P. 1300-1307.
56. Yang, S.-S. Circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in type C viral hepatitis / S.-S. Yang, G. Tsai, C.-H. Wu, D.-S. Chen // Hepato-gastroenterol. – 1996. – Vol. 43, № 9. – P. 575-581.
57. Yokomori, H. Expression of adhesion molecules on mature cholangiocytes in canal of Hering and bile ductules in wedge biopsy samples of primary biliary cirrhosis / H. Yokomori, M. Oda, M. Ogi [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 28. – P. 4382-4389.
58. Yu, Y. S. Expression of ICAM-1, HLA-DR, and CD80 on peripheral circulating CD1 alpha dendritic cells induced in vivo by interferon-alpha

in patients with chronic hepatitis B / Y. S. Yu, Z. H. Tang, J. C. Han [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 9. – P. 1447-1551.
59. Zhang, M. F. Expression of ICAM-1 and Topo II in liver carcinoma and hepatic cirrhosis / M. F. Zhang, J. R. Meng, R. D. Zheng [et al.] // Chin. J. Clin. Experim. Pathol. – 2004. – Vol. 20, № 4. – P. 420-422.
60. Zheng, R. D. Effects of interferon on hepatic intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with chronic hepatitis B / R. D. Zheng, C. R. Xu, M. F. Zhang [et al.] // Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao. – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 878-879.
61. Zheng, R. D. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 in chronic hepatitis B patients treated with interferon / R. D. Zheng, M. F. Zhang, R. C. Rao [et al.] // J. Southeast. China. National. Defence. Med. Sci. – 2004. – Vol. 6, № 6. – P. 417-418.

МОЛЕКУЛЫ СУПЕРСЕМЕЙСТВА ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

И. С. МУХОРАМОВА
Ставропольская краевая клиническая больница, Ставрополь

Хронические заболевания печени на сегодняшний день являются весьма актуальной проблемой гастроэнтерологии, поскольку преобладание среди пациентов лиц трудоспособного возраста указывает не только на медицинскую, но и на высокую социальную значимость патологии печени. Статья посвящена современному взгляду на роль ICAM-1 и VCAM-1 в формировании и прогрессировании вирусных и невирусных заболеваний печени. Подробно представлена взаимосвязь нарушений молекул адгезии с гистологическими проявлениями печеночной патологии. Отмечено благотворное влияние противовирусной терапии на содержание адгезивных молекул в крови. Выявлена сопряженность ICAM-1 и VCAM-1 с неблагоприятными вариантами цирроза печени и его прогнозом.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, ICAM-1, VCAM-1

MOLECULES OF IMMUNOGLOBULINS SUPERFAMILY IN CHRONIC LIVER DISEASES

I. S. MUKHORAMOVA
Stavropol Region Clinical Hospital, Stavropol

Chronic liver diseases today are highly topical issue of gastroenterology, as the prevalence among patients of working age indicates not only medical, but also on the social significance of the liver pathology. The article is devoted to the modern view of the role of ICAM-1 and VCAM-1 in the development and progression of viral and non-viral liver disease. Detail shows the relationship of violations of adhesion molecules with histological manifestations of liver disease. It noted the beneficial effects of antiviral therapy on the maintenance of adhesion molecules in the blood. The contingency of ICAM-1 and VCAM-1 with the liver cirrhosis and its prognosis is revealed.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, ICAM-1, VCAM-1

УДК 616.12-008.61-07-08

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Л. А. Айрапетян

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

Проблема взаимодействия сердечной и почечной патологий всегда интересовала как кардиологов, так и нефрологов. В последнее время она стала особенно актуальной в связи с распространенностью заболеваний сердца и сосудов, сахарного диабета (СД) 2 типа, которые влекут за собой почечные расстройства. К тому же отмечено, что с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) сопряжено более 50 % летальных исходов при терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сопровождает терминальную ХПН в 40 % случаев, а гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) в 75 % [8]. Хроническая дисфункция почек в отсутствие заболеваний ССЗ и СД состав-

Айрапетян Лидия Артуровна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89097735908; e-mail: lidia13011991@gmail.com

ляет 6,8 %, при наличии артериальной гипертензии (АГ) она возрастает до 15,2 %, а в случаях сочетания СД и АГ достигает 43 % [10]. Отметим, что кардиоваскулярная смертность диализных пациентов встречается в 10-20 раз чаще, чем в общей популяции [12].

Этиология и патогенез

Выделяют две группы факторов, определяющих сопряженность ССС и почек: традиционные, способствующие возникновению ССЗ в общей популяции и не связанные непосредственно с поражением почек, и нетрадиционные, присущие ХПН и связанные с уремией. Традиционные факторы, в свою очередь, подразделяются на некорригируемые факторы риска, общие для хронической болезни почек (ХБП) и ССЗ (генетика, раса, пол и возраст) и корригируемые факторы риска, общие для ССЗ и ХБП (гиперлипидемия, АГ, СД, малоподвижный образ жизни, курение, атеросклероз). К нетрадиционным факторам относятся снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), анемия, повышение уровня креатинина, нарушения фосфорно-кальциевого гомеостаза, гиперкоагуляция, системное воспаление [8, 11].

С целью исследования механизмов взаимодействия сердечно-сосудистой системы и почек, а также разработки методов диагностики и лечения заболеваний с поражением данных органов, было введено понятия кардиоренального синдрома.

Кардиоренальный синдром (КРС) – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Таким образом, КРС включает различные острые и хронические расстройства, при которых первично пораженным органом может быть как сердце, так и почка [9].

В патогенезе КРС принято выделять следующие механизмы: активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатической нервной системы (СНС), изменения в почечной экскреции натрия (DNAU), эндотелиальная дисфункция. Они приводят к клинической симптоматике расстройств кардиоваскулярной (атеросклероз, сердечная недостаточность, ИБС, инсульты, АГ, ожирение) и почечной систем (хроническая почечная недостаточность, альбуминурия). Включаются новые факторы риска, ведущие к прогрессированию и развитию анемии, дефициту витамина Д, кальций-фосфатному дисбалансу. В итоге возникает реперфузионное (воспалительное) повреждение, которое является морфологической основой КРС [5].

В 2008 году C. Ronco с соавторами на согласительной конференции ADQI в Венеции представили оригинальную классификацию КРС (табл. 1).

Таблица 1

Классификация кардиоренального синдрома

№	Название типа	Патогенез
1	Острый кардиоренальный синдром	Острое нарушение сердечной функции (острая сердечная недостаточность), ведущее к острому повреждению почек (острой почечной недостаточности)
2	Хронический кардиоренальный синдром	Хроническая сердечная недостаточность, ведущая к развитию ХБП
3	Острый ренокардиальный синдром	Острое нарушение функции почек (острое повреждение почек, острая почечная недостаточность), ведущее к развитию острой сердечной недостаточности
4	Хронический ренокардиальный синдром	ХБП, ведущая к ухудшению функции сердца (гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция) и к развитию сердечно-сосудистых осложнений
5	Вторичный кардиоренальный синдром	Системное заболевание (например, сепсис), ведущее к поражению сердца и почек

КРС I типа (острый КРС) – внезапное ухудшение функции сердца (например, острый кардиогенный шок или острая декомпенсация при хронической сердечной недостаточности), приводящее к повреждению почек. В журнале «Почки» № 1 от 2012 года приведена следующая статистика: острый КРС встречается при остром коронарном синдроме (ОКС) в 9-19 % [9, 25, 27], а при кардиогенном шоке – в 70 % случаев [9, 17], острая сердечная недостаточность (ОСН) и острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) осложняются развитием острой почечной дисфункции у 24-45 % пациентов [20, 22, 26, 33]. Острое повреждение почек (ОПП) обычно развивается в первые дни госпитализации: 50 % – в первые 4 дня, у 70-90 % пациентов – в первые 7 дней. При острой декомпенсации ХСН и ОКС развитие ОПП ассоциируется с более высоким риском общей и кардиальной смертности, более продолжительной госпитализацией и частотой регоспитализаций, а также прогрессированием ХБП, при ее наличии, до 4-5-й стадии [9, 10].

Патогенез поражения почек при острой сердечной недостаточности обусловлен: 1) их гипоперфузией, что вызывает активизацию РААС с повышением уровней ангиотензина (с вазоконстрикцией) и альдостерона (с усилением реабсорбции натрия) в крови и появлением застоя в легких, 2) часто развивающейся резистентностью к диуретической терапии (в таких случаях назначение высоких доз или комбинаций диуретиков может быть дополнительным ятрогенным механизмом прогрессирования ОПП) [12, 29]. Такое острое состояние, как пароксизмальная

форма фибрилляции предсердий, также взаимосвязана с активацией почечного фиброгенеза [14].

КРС II типа (хронический КРС) – хроническое нарушение функции сердца (например, хроническая сердечная недостаточность), вызывающее прогрессирующее заболевание почек. Почечная дисфункция широко распространена среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (45-63,6 %) [16, 19].

Выделяют несколько факторов повреждения почек при хронической сердечной недостаточности.

1. Длительно существующая гипоперфузия почек, которой предшествуют микро- и макроангиопатии, хотя связь между снижением фракции выброса левого желудочка и скоростью клубочковой фильтрации, показателями центральной гемодинамики и уровнем креатинина в крови не была выявлена [18, 21].

2. Выраженные нейрогормональные нарушения: повышение продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина), изменение чувствительности и/или высвобождения эндогенных вазодилататоров (оксида азота, натрийуретических пептидов) [9]. Уже на начальных стадиях хронической сердечной недостаточности начинается морфологическая перестройка в почках. В почечных сосудах и в клубочках развиваются фиброзное утолщение интимы и гипертрофия гладкомышечных клеток, гиалиноз стенок артерий. Повышение гидростатического давления в петлях клубочков активирует синтез мезангиальными клетками коллагена, что приводит к усилению реабсорбции Na+ и перегрузке объемом. Вследствие этого повышается конечно-диастолическое давление в левом желудочке и ухудшается функция сердца [1]. R. A. Risdon в 1968 году и L. Schainuk в 1970 году отметили роль повреждения тубулоинтерстициальной ткани в патогенезе развития сердечно-сосудистых явлений [3, 15]. Исход тубулоинтерстициальной нефропатии – тубулоинтерстициальный фиброз [2, 3]. Громадное место в кардио-ренальных отношениях имеет артериальная гипертензия и генерализованная эндотелиальная дисфункция. АГ – давно известная и частая причина развития ХБП, при этом развитие гипертонического нефросклероза значительно ускоряется в присутствии обменных нарушений: гиперурикемии, гипергликемии, дислипидемии [9]. Генерализованная эндотелиальная дисфункция – фундаментальный механизм прогрессирования поражения сердечно-сосудистой системы и почек при эссенциальной артериальной гипертензии. К слагаемым дисфункции эндотелия относятся избыточное образование медиаторов тканевой гипоксии и фиброгенеза (ангиотензин II, эндотелин-1); факторов эндотелийзависимого звена гемостаза (PAI-1), обладающих вазоконстрикторным действием, и угнетение системы «эндотелиальная NO-синтаза–NO», реализующей процесс эндотелийзависимой вазодилатации [6].

КРС III типа (острый ренокардиальный синдром) – острое ухудшение функции почек (например, острая почечная недостаточность или острый гломерулонефрит), вызывающее острые нарушения функции сердца (например, сердечную недостаточность, аритмию, отек легких). Распространенность ОПП при коронароангиографии и кардиохирургических вмешательствах составляет от 0,3 до 29,7 % [9, 28, 30] и ассоциируется с высокой смертностью. C. Ronco и соавт. в 2010 году в своей статье выделили некоторые механизмы воздействия ОПП на функцию сердца [30]. На фоне дисфункции почек возникают:

1. Гиперактивация РААС, которая ведет к задержке натрия и воды на фоне нарушения функции почек. Длительная АГ приводит, в свою очередь, к диастолической дисфункции левого желудочка. На фоне периферической вазоконстрикции возникает острая ишемия миокарда, обусловленная его потребностью в кислороде [10].

2. Гиперкалиемия – нередкая причина аритмий и остановки сердца.

3. Уремическая интоксикация снижает инотропную (сократительную) функцию миокарда и ведет к развитию перикардита.

4. Развивающийся при почечной недостаточности ацидоз, способствуя легочной вазоконстрикции и правожелудочковой недостаточности, оказывает отрицательный инотропный эффект и, помимо электролитных расстройств, повышает риск развития аритмий. Кроме того, ишемия почек сама по себе провоцирует воспаление и апоптоз кардиомиоцитов. Особой формой КРС является стеноз почечных артерий [10, 23].

КРС IV типа (хронический ренокардиальный синдром) – это ситуация, когда первичное хроническое поражение почек приводит к нарушению функционального состояния сердца (гипертрофии желудочков, диастолической дисфункции и/или повышению риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий).

Большой интерес представляет анемия вследствие дефицита (абсолютного или относительного) эритропоэтина при ХБП. Анемия играет этиологическую роль в активации апоптоза, воспаления и фиброза в сердечной мышце [24].

ХБП – наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение 3 и более месяцев признаками повреждения почек и/или снижением их функции. Выраженность гипертрофии левого желудочка при ХБП, помимо возраста и артериальной гипертензии, связана с параметрами почечного сосудистого сопротивления. По мере прогрессирования ХПН эти факторы до-

полняются возникновением у пациентов анемии и гипокальциемии (4-я стадия ХБП) [4].

КРС V типа представляет собой сочетанную почечную и кардиальную патологию вследствие острых или хронических системных расстройств, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого и наоборот. К таким состояниям относятся сепсис, системная красная волчанка, диабет, саркоидоз, амилоидоз, инфекционный эндокардит. В последнем случае важную роль в формировании почечной и сердечной недостаточности играет фактор некроза опухоли-α [12].

Диагностика

Ранняя диагностика дает возможность начать своевременно терапию, осуществить третичную профилактику и снизить уровень смертности. Отметим, что симптоматика появляется зачастую на поздних стадиях нарушений функции органов, а повреждение клеток, развивающееся в результате молекулярных изменений, проявляется выраженностью биомаркеров. При ССЗ оценивают углеводный обмен, липидный профиль, коагуляционный гемостаз, показатели некроза миокарда, функцию почек [6].

В новой версии международных рекомендаций ESH-ESC 2013 года по АГ изменен почечный раздел. В рубриках «Поражение органов-мишеней» и «Ассоциированные клинические состояния» исключены диагностические критерии по креатинину (Кр) сыворотки крови, а критерии по расчетной СКФ заменены на категорию ХБП. При этом ХБП разделена по рубрикам в зависимости от уровня СКФ: пациенты с ХБП и СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2 (3 стадия) относятся к имеющим поражение органов-мишеней, а пациенты с ХБП и СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2 (ХБП 4-5 стадии) как имеющие ассоциированные клинические состояния. В соответствии с новыми рекомендациями всем больным АГ рекомендуется измерение Кр сыворотки крови и расчет СКФ, оценка белка в моче с использованием тест-полосок [13].

Алгоритм определения нарушения функции почек у больных с ССЗ включает:

1. Определить уровень Кр сыворотки и рассчитать СКФ по формуле CKD-EPI.

2. Если рСКФ<60 мл/мин/1,73 м^2, повторить исследование через 3 месяца или ранее. В случайной порции мочи определить отношение Ал/Кр.

3. Если отношение Ал/Кр>30 мг/г (>3 мг/ммоль), повторить исследование через 3 месяца или ранее.

4. Выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.

5. Если значения СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2 и/или отношение Ал/Кр>30 мг/г (>3 мг/ммоль) сохраняются, по крайней мере, 3 месяца, в этом случае диагностируется ХБП и показано лечение в соответствии с рекомендациями. Если СКФ< 30 мл/мин/1,73 м^2 или быстро снижается или отношение Ал/Кр>300 мг/г (>30 мг/ммоль), то пациента следует направить к нефрологу.

6. Если оба исследования отрицательные, то их следует повторять ежегодно.

Достойную роль в диагностике КРС занимает новый маркер функции почек – цистатин С. Он относится к ингибиторам протеаз и по своим диагностическим критериям превосходит Кр и СКФ [8]. Цистатин С является ранним маркером ГЛЖ у больных с ХБП [7]. Особое место занимает диагностика при фибрилляции предсердий. В настоящее время для повседневного измерения СКФ у больных фибрилляцией предсердий перед назначением антикоагулянтов рекомендовано использовать формулу Кокрофта-Голта, т.к. она имеет возможность выявить даже начальные нарушения почек, что повышает безопасность терапии новыми пероральными антикоагулянтами, в частности у пациентов старше 80 лет [13].

Лечение

Основная цель терапии КРС – блокирование негативных последствий РААС. Согласно современным рекомендациям:

1. Комбинация двух блокаторов РААС не рекомендуется, хотя она является более эффективной в снижении протеинурии.

2. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, особенно в комбинации с блокаторами РААС, не рекомендуются при ХБП со СКФ <30 мм/мин/1,73 м^2, учитывая риск снижения функции почек и гиперкалиемии.

3. Тиазидные диуретики, широко используемые в составе фиксированных комбинаций, малоэффективны, начиная с 3б стадии ХБП и связаны с высоким риском гиперурикемии. Поэтому для поздних стадий ХБП предпочтительно использование петлевых диуретиков.

4. Бета-блокаторы, агонисты имидозалиновых рецепторов, альфа- и бета-адреноблокаторы также могут использоваться при тяжелой артериальной гипертензии в качестве препаратов 4-5 рядов.

5. Длительный прием спиронолактона у мужчин нежелателен ввиду риска развития рака грудной железы.

Также выделены рекомендации по проведению липидмодифицирующей, антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у пациентов с КРС в свете ХСН, ХБП, АГ, а также сформулированы алгоритмы назначения препаратов, блокирующих РААС [13] (табл. 2, 3).

Таким образом, тема кардиоренального синдрома является одной из наиболее значимых в современной медицине. Важнейшей задачей является ранняя диагностика и своевременная терапия, направленные на сохранение функции сердечно-сосудистой системы и почек, а также профилактику жизнеугрожающих состояний. Для этого необходимо объединение усилий специалистов разного профиля.

Таблица 2

Особенности назначения медикаментозных препаратов

Препараты	Рекомендации по применению
Антигипертензивные/ кардиологические препараты: блокаторы РААС (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты альдостерона, прямые ингибиторы ренина)	– избегать при подозрении на стеноз почечной артерии – начинать с более низких доз при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 – контроль СКФ и калия сыворотки крови через неделю после начала терапии или увеличения дозы – временная отмена при интеркуррентных заболеваниях, плановом в/в введении рентгенконтрастных препаратов, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами – не отменять при СКФ <30 мл/мин/ 1,73 м^2, если нет противопоказаний (нефропротективный эффект)
Антикоагулянты: низкомолекулярные гепарины	– уменьшить дозу на 50 % при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 – попытаться заменить на нефракционированный гепарин или контролировать содержание анти-фактора Ха в плазме при высоком риске кровотечений
Антикоагулянты: варфарин	– повышенный риск кровотечений при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 – использовать низкие дозы и строго контролировать МНО при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2
Статины	– так как статины оказывают положительное влияние на протеинурию (>300 мг/день), их назначение следует рассмотреть пациентам с ХБП 2-4 стадии – при умеренной и тяжелой ХБП статины в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами показаны для достижения уровня ХС-ЛПНП <2,5 ммоль/л при СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2 и <1,8 ммоль/л при СКФ <30 мл/мин/1,73м^2

Таблица 3

Пероральные антикоагулянты при ХБП

Фактор	Дабигатрана этексилат	Ривароксабан	Апиксабан
Разрешены к применению	Клиренс креатинина ≥30 мл/мин	Клиренс креатинина ≥15 мл/мин	Клиренс креатинина ≥15 мл/мин
Изменение дозы не требуется	Клиренс креатинина ≥50 мл/мин (по 150 мг 2 раза в день)	Клиренс креатинина ≥50 мл/мин (по 20 мг 1 раз в день)	Креатинин плазмы ≥1,5 мг/дл (по 5 мг 2 раза в день)
Изменения дозы	Клиренс креатинина 30-49 мл/мин (по 110 мг 2 раза в день)	Клиренс креатинина 15-49 мл/мин (по 15 мг 1 раз в день)	Клиренс креатинина 15-29 мл/мин или креатинин плазмы ≥1,5 мг/дл (по 2,5 мг 2 раза в день)
Применение не показано	Клиренс креатинина <30 мл/мин	Клиренс креатинина <15 мл/мин	Клиренс креатинина <15 мл/мин

Литература

1. Арутюнов, Г. П. Патофизиологические процессы в почках у больных ХСН / Г. П. Арутюнов // Сердечная Недостаточность. – 2008. – № 9 (5). – С. 234-240.
2. Арутюнов, Г. П. Тубулоинтерстициальный аппарат почки и его поражение при артериальной гипертензии / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова // Клин. нефрол. – 2011. – № 1. – С. 52-57.
3. Арутюнов, Г. П. Центры здоровья: возможности и перспективы раннего выявления хронической сердечной недостаточности и поражения почек у больных с артериальной гипертензией / Г. П. Арутюнов, Л. Г. Оганезова, А. В. Соколова// Клин. нефрол. – 2012. – № 1. – С.10-16.
4. Бадаева, С. В. Структурно-функциональные изменения миокарда при прогрессирующей хронической почечной недостаточности / С. В. Бадаева, Н. А. Томилина, Б. Т. Бикбов // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 232-239.
5. Бова, А. А. Кардиоренальный синдром: современное состояние проблемы / А. А. Бова // Медицинские новости. – 2013. – № 6. – С. 27-33.
6. Беленков, Ю. Н. Кардиология. Национальное руководство / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов. – Москва, 2010. – 1109 с.
7. Васильева, М. П. Цистатин С – новый маркер гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек / М. П. Васильева, Т. Е. Руденко, И. М. Кутырина, Н. И. Соломахина // Тер. архив. – 2015. – № 6. – С. 17-22.
8. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертония в XXI веке: достижения, проблемы, перспективы (2-е издание, дополненное и обработанное) / Ж. Д. Кобалава. – М.: Бионика Медиа, 2015. – 364 с.
9. Кобалава, Ж. Д. Кардиоренальные синдромы / Ж. Д. Кобалава, М. А. Ефремовцева, С. В. Виллевальде // Клин. нефрол. – 2011. – № 6. – С. 9-15.
10. Кобалава, Ж. Д. Основы кардиоренальной медицины / Ж. Д. Кобалава. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 256 с.
11. Кутырина, И. М. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек / И. М. Кутырина, Т. Е. Руденко, С. А. Савельева, М. Ю. Швецов, М. П. Васильева// Тер. архив. – 2013. – № 9. – С. 69-76.
12. Моисеев, В. С. Кардиоренальные синдромы (патогенетические, клинико-диагностические, прогностические и терапевтические аспекты) / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава // Тер. архив. – 2011. – № 12. – С. 5-11.
13. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции: национальные

рекомендации // Клин. нефрол. – 2014. – № 2. – С. 4 –29.
14. Фомин, В. В. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий / В. В. Фомин, Г. Г. Киякбаев // Клин. нефрол. – 2010. – № 6. – С. 34-38.
15. Чеботарева, Н. В. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек (обзор литературы) / Н. В. Чеботарева, И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская // Нефрология и диализ. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 26-35.
16. Ahmed, A. Chronic Kidney Disease Associated Mortality in Diastolic Versus Systolic Heart Failure: A Propensity Matched Study / A. Ahmed, M. W. Rich, P. W. Sanders [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 99. – P. 393-398.
17. Berl, T. Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment / T. Berl, W. Henrich // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – № 1. – P. 8-18.
18. Bhatia, R. S. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study / R. S. Bhatia, J. V. Tu, D. S. Lee [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 260-269.
19. Campbell, R. C. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study / R. C. Campbel, S. Sui, G. Filippatos [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2009. – Vol. 24. – P. 186-193.
20. Cowie, M. R. Prevalence and impact of worsening renal function in patients hospitalized with decompensated heart failure: results of the prospective outcomes study in heart failure (POSH) / M. R Cowie, M. Komajda, T. Murray-Thomas [et al.] // EHJ. – 2006. – Vol. 27. – P. 1216-1222.
21. Dimopoulos, K. Prevalence, Predictors, and Prognostic Value of Renal Dysfunction in Adults With Congenital Heart Disease / K. Dimopoulos, G. P. Diller, E. Koltsida [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2320-2328.
22. Gottlieb, S. S. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure / S. S. Gottlieb, W. Abraham, J. Butler [et al.] // J. Card. Fail. – 2002. – Vol. 8. – P. 136-141.
23. Hirsch, A. T. ACC/AHA guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine and Biology, and the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) / A. T. Hirsch, Z. J. Haskal, N. R. Hertzer [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 192.
24. Jie, K. E. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the cardiorenal connectors / K. E. Jie, M. C. Verhaar, M. J. Cramer [et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. 932-944.
25. Jose, P. Increase in Creatinine and Cardiovascular Risk in Patients with Systolic Dysfunction after Myocardial Infarction / P. Jose, H. Skali, N. Anavekar [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 2886-2891.
26. Krumholz, H. M. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients ≥ 65 years of age with heart failure / H. M. Krumholz, Y. T. Chen, V. Vaccarin [et al.] // Am. J. Card. – 2000. – Vol. 85. – P. 1110-1113.
27. Latchamsetty, R. Prognostic Value of Transient and Sustained Increase in In-Hospital Creatinine on Outcomes of Patients Admitted With Acute Coronary Syndrome / R. Latchamsetty, J. Fang, E. Kline-Rogers [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 99 (7). – P. 939-942.
28. Lassnigg, A. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? / A. Lassnigg, E. R. Schmid, M. Hiesmayr [et al.] // Crit. Care. Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 1129-1137.
29. Mehran, R. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention / R. Mehran, E. D. Aymong, E. Nikolsky [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1393.
30. Roghi, A. Impact of acute renal failure following percutaneous coronary intervention on long-term mortality / A. Roghi, S. Savonitto, C. Cavallini [et al.] // J. Cardiovasc. Med. – 2008. – Vol. 9. – C. 375-381.
31. Ronco, C. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative / C. Ronco, P. McCullough, S. Anker [et al.] // Eur. Heart. J. – 2010. – Vol. 31. – P. 703-711.
32. Ronco, C. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong / C. Ronco, A. House, M. Reapio // Intensive. Care. Med. – 2008. – Vol. 34. – P. 957-962.
33. Smith, G. L. Worsening renal function: What is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? / G. L. Smith, V. Vaccarino, M. Kosiborod [et al.] // J. Card. Fail. – 2003. – Vol. 9. – P. 13-25.

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Л. А. АЙРАПЕТЯН
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В обзоре изложены вопросы актуальности, этиологии и патогенеза кардиоренального синдрома. Представлены классификация, методы диагностики, особенности терапии согласно последним рекомендациям.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

CARDIORENAL SYNDROME

L. A. AYRAPETYAN
Stavropol State Medical University, Stavropol

The relevance of the questions of etiology and pathogenesis of cardiorenal syndrome is revealed in this review. The classifications, diagnostic methods, especially according to the latest treatment recommendations are shown.

Key words: cardiorenal syndrome, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, renin-angiotensin-aldosterone system

УДК 616.972:616-02:616-01/09

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЮ И ТЕЧЕНИЕ СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

М. С. Асхаков, С. В. Ткачёва

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

Сифилис (*lues*) – системное инфекционное заболевание, передаваемое половым путем, вызываемое бактериями вида *Treponema pallidum* (бледная трепонема) и характеризующееся последовательной сменой стадий болезни.

Происхождение названия болезни связано с сочинением о сифилисе профессора, врача, астронома и поэта Джироламо Фракасторо [12]. В 1530 году он создал поэму «Сифилис, или о галльской болезни», в которой простой свинопас Сифил (лат. sus – свинья, др. – греч. φίλος – любитель) бросает вызов богам Олимпа, утверждая, что его земные цари знатнее и богаче их. Боги награждают Сифила за дерзость тяжёлой болезнью. Так «многонациональная» болезнь (называемая ещё «люэс» от лат. Lues – зараза, мор, гибель) обрела современное название.

Существуют 3 основные гипотезы происхождения сифилиса: американская, европейская и африканская [2, 3, 12].

Сторонники американской гипотезы считают, что в Европу сифилис занесли матросы с кораблей Колумба, которые, в свою очередь, заразились от аборигенов острова Гаити [12]. Многие из них затем присоединились к многонациональной армии Карла VIII, который вторгся на территорию Италии в 1495 году. В результате в этом же году возникла вспышка сифилиса среди его солдат, когда они осаждали Неаполь. Позднее его войско было разбито, и солдаты, возвращаясь домой, способствовали распространению заболевания, что привело к гибели более 5 миллионов человек. К 1500 году эпидемия распространяется выходит за пределы Европы, фиксируются случаи заболевания в Африке, Турции, также заболевание распространяется в Юго-Восточной Азии, Китае и Индии. Сифилис был основной причиной смерти в Европе в эпоху Возрождения [10, 12].

Сторонники европейской гипотезы считают, что сифилис был известен ещё в глубокой древности [10, 12]. По их мнению, об этом свидетельствуют описания в работах Гиппократа, Галена, Диоскорида, Цельса, Авиценны и других учёных древности. В скелетах жителей древнего города Помпеи обнаружены признаки врождённого сифилиса, хотя интерпретация этих данных оспаривается.

Исходя из африканской гипотезы, возбудители сифилиса и тропических или эндемических трепонематозов (фрамбезии, пинты, беджеля), имеют единого предка, исчезнувшего в настоящее время [12]. Из Африки сифилис распространился в результате войн, торговых связей, вывоза рабов.

В России распространённость заболевания пришлась на конец XV века, а в начале XVI века уже проводилась первая в стране регистрация сифилиса, который получил название «срамной болезни».

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

Ткачёва Светлана Владимировна, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89054405505; e-mail: tavvat82s@yandex.ru

В советской России было пять «волн» эпидемии сифилиса [3, 5, 8]. В 1991-1997 гг. наступила, приравниваемая к 20-м годам XX столетия пятая «волна» (девятый вал), совпавшая с отменой законодательных актов по борьбе и профилактике инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [6]. Показатель заболеваемости поднялся с 7,2 на 100 тыс. населения в 1991 году до 277,3 в 1997 году. И хотя в дальнейшем наметилась тенденция к его снижению, тем не менее он превышает исходный в 6,2 раза [4, 7].

Этиология

Возбудитель сифилиса – *Treponema pallidum* (бледная трепонема), открытая F. Schaudinn, E. Hoffmann в 1905 году. В соответствии с классификацией Bergey, она относится к порядку *Spirochaetales*, семейству *Spirochaetacae*, роду *Treponema*, виду *T. pallidum* [1, 7]. Это типичные по морфологии трепонемы; длина 4-16 мкм, толщина 0,25-0,3 мкм, амплитуда спирали 0,5-1,0 мкм. При исследовании в темном поле виден микроорганизм спиралевидной формы с 8-12 равномерными завитками спирали, имеющими наверху закругления [3]. Бледная трепонема способна к винтообразным, сгибательным и контрактильным движениям. Движение обеспечивают фибриллы, а также собственные сокращения клетки.

Бледная трепонема плохо сохраняется и размножается на искусственных питательных средах. Культуральная бледная трепонема апатогенна, т.е. при прививке не вызывает заболевания [3]. Оптимальны для существования бледной трепонемы условия лимфатической жидкости, т.е. температура около 37 °С при низком уровне кислорода [7].

Биохимические свойства бледной трепонемы изучены плохо [3]. Это факультативный анаэроб, поэтому пребывание в артериальной и венозной крови для нее малоблагоприятно; в крови она появляется обычно в периоды наиболее бурных клинических проявлений сифилиса, что чаще всего бывает во втором периоде болезни.

У бледной трепонемы сложная антигенная структура [3, 11]. Она имеет специфический термолабильный белковый антиген и неспецифический липоидный антиген, по составу идентичный кардиолипину, экстрагированному из бычьего сердца. По химической структуре это дифосфадил глицерин [3].

Что касается факторов патогенности трепонемы, считается, что в процессе прикрепления к клеткам принимают участие адгезины, синтез которых происходит, возможно, только при попадании возбудителя в организм человека [3]. Липопротеины участвуют в развитии иммунопатологических процессов.

Бледная трепонема чувствительна к солнечным лучам, долго существует во влажной среде, однако на предметах домашнего обихода сохраняет заразительность только до высыхания [3, 4, 7]. Бледная трепонема термолабильна [3]. Оптимальна для нее температура человеческого тела. Высокие температуры губительны для бледной трепонемы: она гибнет при 41 °С через 3-6 ч, при 55 °С – через 15 мин, при 100 °С – мгновенно [3]. Таким образом, пастеризация пищевых продуктов, ополаскивание кипятком посуды или инструментов после больных, кипячение белья полностью обеззараживают материал. Несравненно лучше бледная трепонема переносит низкие температуры. Она сохраняет свои патогенные свойства в тканях трупа, хранящегося при температуре около 0 °С и ниже в течение 1-2 сут. Таким образом, трупы больных сифилисом даже при хранении в холодильнике долго остаются заразными. Бледная трепонема чувствительна к дезинфицирующим веществам и мгновенно гибнет в следующих растворах: 0,05 % хлоргексидин, сулема 1:1000, 1-2 % фенол, 70 % и выше этанол (в 40 % этаноле бледные трепонемы подвижны в течение 10-20 мин) [3]. Не влияет существенно на трепонему раствор калия перманганата (даже в концентрации 1:1000) [3]. Оптимальный pH для бледной трепонемы 7,4. Кислая и щелочная среда действуют на нее губительно. В пене хозяйственного мыла и в 0,5 % растворе щелочей или кислот трепонемы мгновенно утрачивают подвижность и вскоре растворяются [3]. Во влагалищном секрете, который обычно имеет кислую реакцию, трепонема сразу теряет подвижность. Этим, по-видимому, объясняется крайняя редкость локализации твердых шанкров на стенках влагалища [3].

Значительная чувствительность бледной трепонемы к кислороду обусловливает ее распространение в организме преимущественно по лимфатическим путям и постоянное наличие в лимфатических узлах.

При неблагоприятных условиях бледная трепонема образует цисты и L-формы. Бледная трепонема может существовать в 3 формах: спиралевидной, цистной и L-форме, что обусловливает разные варианты течения инфекции. Самое частое («классическое») течение сифилиса обусловлено спиралевидной формой возбудителя; остальные формы, вероятно, поддерживают длительное латентное течение [3].

Привлекают внимание цисты, так как это формы выживания и размножения [3]. Они образуются при наличии антител, лечении пенициллинами. Бледная трепонема свертывается в клубок, и вокруг цисты образуется «чехол». Возможность существования у больных сифилисом цист покоя объясняет скрытые формы сифилиса, длительное бессимптомное течение, положительные результаты серологических реакций, упорство к лечению специфическими препаратами.

Периодичность течения сифилиса связана с циклом развития бледной трепонемы и отклонениями от такового. При всех стадиях сифилиса присутствуют спиралевидные формы бледной трепонемы, но активность и антигенные свойства варьируют в разных периодах заболевания.

Спиралевидные формы преобладают при ранних стадиях сифилиса, они расположены в межклеточных пространствах и перикапиллярной зоне, делятся поперечно, что делает их доступными для антибиотика, а процент излечения высоким.

У больных первичным сифилисом трепонема располагается в шанкре вне- и внутриклеточно [1]. Внутрь клетки она проникает благодаря фагоцитозу, однако фагоцитоз, как правило, незавершенный. Хотя на начальных стадиях развития инфекции он играет важную роль в передаче антигенной информации, включении иммунологических процессов в борьбу с инфекцией [3].

Исход фагоцитоза зависит от состояния микроорганизма (спиралевидные формы, цистные и L-формы) и макроорганизма (специфические и неспецифические факторы защиты), а также от клетки, фагоцитировавшей бледную трепонему.

В настоящее время проблему излечения сифилиса многие видят в антибиотикотерапии. Это было бы возможно, если бы не существовали цистные и L-формы бледной трепонемы, т.е. не было бы персистенции [3]. Дело в том, что специфические препараты эффективны лишь при взаимодействии с защитными факторами макроорганизма, переводящими эндоцитобиоз в завершенный фагоцитоз, когда клетки организма уничтожают возбудителя [3].

Бледные трепонемы способны размножаться в капиллярной стенке и перикапиллярном пространстве, в эндоневрии и нервных волокнах. Это зоны резервирования, позволяющие им длительно персистировать.

Современные электронно-микроскопические исследования подтверждают то, что спиралевидная (бактериальная) форма бледной трепонемы – не единственная форма ее существования: она образует также цистные и L-формы. Однако может возникнуть справедливый вопрос: каково на сегодняшний день практическое значение знаний о существовании этих форм?

1. Считается, что для проникновения бледной трепонемы в организм необходимо повреждение кожи или слизистой оболочки. Если говорить о L-форме бледной трепонемы (близкой к вирусу), то этого не требуется.

2. Цист-формы бледной трепонемы могут быть причиной удлинения инкубационного периода, так как в организме им надо превратиться в обычную форму, а это требует определенного времени.

3. Скрытое течение сифилиса можно объяснить существованием этих форм.

4. Увеличивается вероятность заражения сифилисом при переливании крови от больного данной инфекцией, если в ней присутствует L-форма, которая может проходить через обычные фильтры, применяемые при обработке крови.

5. Цист-формы более устойчивы во внешней среде, что создает предпосылки к заражению сифилисом бытовым путем, и устойчивы к специфическим препаратам.

Спиралевидная трепонема проходит стадию внутриклеточного существования, которая заканчивается гибелью клетки и выхождением множества паразитов, способных повреждать ткани человека, внедряться в капилляры, нервы и другие органы [3]. Таким образом, бледная трепонема при определенных условиях (без лечения) способна длительно персистировать в клетках человеческого организма. Известно, что некоторые грамотрицательные бактерии, способные к внутриклеточной персистенции, потенцируют развитие аутоиммунных реакций. Это наблюдается при поздних стадиях сифилитической инфекции.

Есть еще несколько особенностей во взаимоотношении бледной трепонемы с человеческим организмом, которые отличают ее в этом плане от других патогенных бактерий [3].

1. Размножаясь в месте своего первичного внедрения (обычно в коже или слизистой оболочке), бледная трепонема формирует «холодную» воспалительную реакцию без болевых ощущений и без стандартной реакции окружающих тканей в виде гиперемии, отека и других признаков воспаления.

2. Быстро проникая в близлежащие лимфатические узлы, бледные трепонемы не встречают в них барьера, препятствующего размножению и дальнейшему внедрению возбудителей в кровяное русло, как это бывает при большинстве бактериальных инфекций. Напротив, в лимфатических узлах, как в инкубаторе, бледные трепонемы находят наиболее благоприятные условия для своего размножения. Более того, именно в лимфатических узлах бледные трепонемы сохраняются наиболее долго при латентном течении инфекции и во время противосифилитической терапии.

3. Попав в большом количестве в кровяное русло, бледные трепонемы (в отличие от большинства бактериальных микроорганизмов) не вызывают клинических признаков септицемии или септикопиемии.

4. Внедряясь в центральную нервную систему и вызывая выраженные воспалительные изменения в спинномозговой жидкости, бледные трепонемы нередко не обусловливают никаких клинических признаков («асимптомный менингит»), что несвойственно большинству других микроорганизмов.

Пути заражения сифилисом

Существуют прямой путь инфицирования сифилисом и непрямой (через предметы обихода). Прямой путь в свою очередь можно разделить на: половой (естественный и половые перверзии) и внеполовой (профессиональный, трансфузионный, трансплацентарный, бытовой).

Половой путь инфицирования сифилисом самый частый, на него в настоящее время приходится примерно 93-95 % случаев заражения [7]. При этом не имеет значения вид половой связи: *per vaginum* (обычный), *per rectum* (ректальный), *per os* (оральный) [3, 9]. Интересен вопрос, на-

сколько велика угроза заражения при половом контакте здорового человека с больным заразной формой сифилиса? Всякое ли половое общение с заразным больным неизбежно кончается заражением сифилисом? Установлено, что при таких обстоятельствах инфицируется примерно 60 %, а 40 % людей остаются здоровыми [3].

При половой связи передаче инфекции способствует непосредственное и относительно долгое соприкосновение половых органов, кровенаполнение слизистых оболочек половых органов, образование микротравм, особенно при бурном половом акте, повторных актах, мацерация слизистых оболочек и кожи выделениями после полового акта [3]. Еще в большей степени трещины, ссадины возникают при ректальной связи [9]. То же самое и при оральной – дополнительно происходит мацерация слюной [3, 9].

В зарубежной печати сообщается о важной роли в распространении сифилиса сексуального насилия, в том числе в семье [3, 11]. В нашей стране подобных исследований проведено недостаточно, чтобы ответить на вопрос: служит ли сексуальное насилие существенным фактором распространения сифилиса в России [3].

Бытовой путь инфицирования был распространен в России в XVIII в. и в конце XIX в. К сожалению, бытовой путь заражения детей – не редкость и не имеет тенденции к снижению.

Трансплацентарный путь – это внутриутробное инфицирование плода, которое ведет к развитию врожденного сифилиса, частота которого в нашей стране увеличивается.

Трансфузионный путь инфицирования. В целях его предотвращения проводится серологическое обследование доноров, однако серологическое исследование с помощью реакции микропреципитации не позволяет выявить присутствие бледной трепонемы в крови донора в инкубационном периоде и в первые 3 недели первичного сифилиса (первичный серонегативный сифилис). Именно этот временной отрезок, равный 6-7 неделям с момента заражения, усложняет решение проблемы трансфузионного сифилиса. Что касается теста IgM – иммуноферментного анализа (ИФА), выявляющего позитивность крови через 3 нед после заражения, то он нередко дает ложноположительные результаты. Следовательно, в условиях актуальности проблемы трансфузионного сифилиса важно не только повышение тщательности обследования доноров крови, но и сужение показаний к переливанию крови и ее компонентов.

Общее течение сифилитической инфекции

Внедрение бледной трепонемы вызывает в организме человека ответную реакцию, в том числе иммунобиологические сдвиги, параллельно которым меняются и микроорганизм, и реакции макроорганизма [3]. Этим объясняются волнообразное течение сифилитической инфекции, разнообразие сыпи на коже и слизистых оболочках, изменение различных систем организма, органов и тканей [3].

Еще Рикор указывал, что течение сифилиса следует делить на первичный, вторичный, третичный периоды, и каждому из них свойственны свои проявления [3, 8].

Однако наблюдения тех лет свидетельствовали о том, что вместо проявления вторичного периода может развиваться третичный период, либо симптомы вторичного сочетаются с третичными [2, 3]. В связи с этим Беренштерунг и в дальнейшем Вирхов в делении сифилиса на периоды важную роль отводили морфологическому строению сифилитических элементов. Именно на этом основании Цейльс назвал проявления вторичного периода сифилиса (по Рикору) кондиломатозным, а третичного – гуммозным [2]. Позже Лансеро предложил выделить четыре периода сифилиса: 1) период инкубации; 2) первичного явления; 3) общих симптомов (вторичный период по Рикору); 4) гуммозных образований (третичный период по Рикору) [3].

В настоящее время сифилитическую инфекцию принято делить на стадии, что не только удобно, но и позволяет в каждом конкретном случае устанавливать давность инфекции, характер поражения в тех или иных органах и системах, предполагать степень заразности больного, а также назначать адекватное лечение.

Время с момента заражения и до появления первого признака сифилиса – твердого шанкра носит название инкубационного периода [2, 3, 7]. В течение этого периода попавшие в организм тем или иным путем бледные трепонемы не остаются в месте проникновения, а распространяются по лимфатическим сосудам в близлежащие (регионарные) лимфатические узлы.

По данным отечественных авторов, через 8 час., зарубежных – через 12 час., бледная трепонема достигает региональных лимфатических узлов, через 48 час., – лимфатических узлов малого таза, через 5 сут., – поступает в кровь [3, 4, 9]. Именно в лимфатических узлах и в лимфатической системе в целом, в связи с низким содержанием кислорода (в 200 раз меньше, чем в крови), возбудитель имеет хорошие условия для размножения.

Инкубационный период сифилиса в среднем продолжается 28-30 дней. Он может сокращаться до 14 дней или удлиняться до 2 мес. Укорочение его описано при так называемых биполярных (одновременно появляющихся на различных участках кожи или слизистых оболочек) шанкрах [3]. Удлинение инкубационного периода наблюдается при нарушении иммунитета: у ослабленных лиц, стариков, людей, злоупотребляющих алкоголем, а также при употреблении в этот период по различным показаниям антибиотиков или метронидазола. Не исключена роль цистформ в удлинении инкубации. Несколько лет назад считали, что инкубационный период может быть удлинен до 3 мес, а еще раньше – до 4 и даже до 6 мес [2]. Однако в настоящее время он определен в 2 мес [3, 7]. Именно в этот пери-

од проводят превентивное лечение. Если после половой связи с больным сифилисом прошло более 2 мес, то лечение не назначают, а за контактным лицом наблюдают.

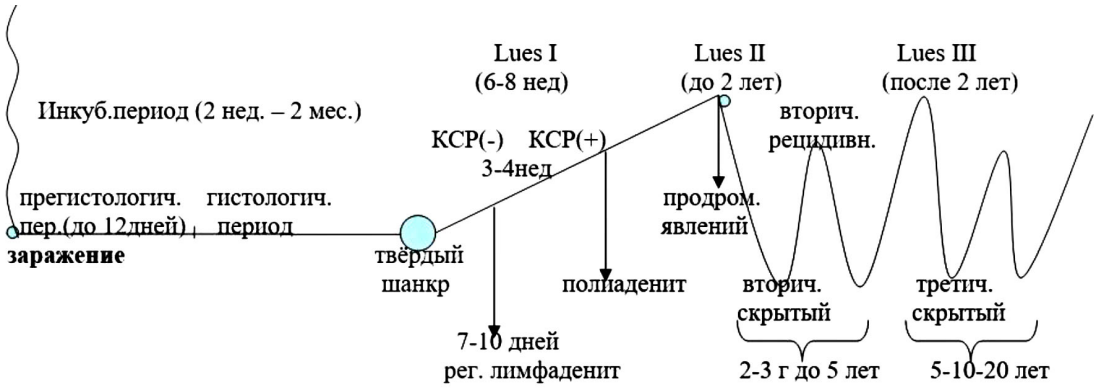


Рис. Схема общего течения сифилиса.

Инкубационный период можно разделить на «прегистологический» (до 10-12 дней с момента половой связи с больным человеком) и более поздний «гистологический», в течение которого больной может быть источником заражения для других людей [4, 7].

После инкубационного периода на месте внедрения бледной трепонемы возникает первый признак и основное проявление первичного периода сифилиса (*syphilis primaria*) – твердый шанкр. Бывают редкие случаи, когда проявления заболевания начинаются через 3-3,5 мес после заражения сразу с высыпаний вторичного сифилиса, минуя образование твердого шанкра. Это так называемый обезглавленный сифилис (*syphilis d'emblee*), развивающийся, когда бледная трепонема попадает непосредственно в кровяное русло. Такие случаи чаще бывают у акушер-гинекологов, хирургов, заразившихся во время проведения операции, а также при трансфузионном сифилисе. *Syphilis d'emblee* следует отличать от случаев вторичного сифилиса у больных с шанкром в прямой кишке, уретре и других «скрытых» местах [2, 3]. Спустя 7-10 дней после появления твердого шанкра отмечается увеличение близлежащих (регионарных) лимфатических узлов. В это время комплекс серологических реакций остается отрицательным и мы имеем дело с сифилисом первичным серонегативным. Через 2-3 недели серологические реакции становятся положительными – развивается сифилис первичный серопозитивный (рис.).

Продолжительность первичного периода оценивается в 6-8 нед. К этому времени увеличиваются лимфатические узлы всех групп, что служит предвестником вторичного периода сифилиса [3].

Вторичный период при отсутствии лечения может продолжаться до 2 лет. Его делят на вторичный свежий, когда на коже и слизистых оболочках появляются множественные разнообразные (розеолезные, папулезные и др.) высыпания яркой окраски. Далее развивается вторичный скрытый период, когда эти высыпания без лечения угасают, и затем – вторичный рецидивный, когда они вновь появляются, но в меньшем количестве и имеют более тусклую окраску и крупные размеры. Таких рецидивов может быть за два года несколько [3]. Спустя два года существования нелеченого сифилиса наступает третичный период (*terciaria*). Это тяжелая, калечащая стадия, проявляющаяся гуммами, бугорками, располагающимися на коже, слизистых оболочках, в жизненно важных органах и приводящих больного к инвалидности и нередко к смерти [3]. Наконец надо помнить и о передаче сифилиса потомству.

Таким образом, сифилис, являясь древним заболеванием, остается актуальной и современной проблемой практического здравоохранения. Возбудитель сифилиса – бледная трепонема способна существовать в цистных и L-формах, что влияет на продолжительность инкубационного периода инфекции, а также осложняет диагностику и лечение заболевания.

Литература

1. Асхаков, М. С. Экстрагенитальная первичная сифилома у ребенка при бытовом заражении сифилисом / М. С. Асхаков, А. В. Одинец // Вестник молодого ученого. – 2015. – Т. 8. – № 1. – С. 31-34.
2. Фурнье, А. Руководство к патологіи и терапіи сифилиса / А. Фурнье // Пер. с фр. С.Б. Орчъкина. – СПб., 1899. – 1336 с.
3. Чеботарев, В. В. Сифилис: монография / В. В. Чеботарев. – Ставрополь: Из-во ООО «Седьмое небо», 2012. – 444 с.
4. Чеботарёв, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, К. Г. Караков, Н. В. Чеботарева и др. // Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2012. – 258 с.
5. Чеботарев, В. В. Сифилис: была ли предсказуема ситуация? / В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева, М. С. Асхаков // International medical scientific journal «MEDICUS», 2015. – № 1. – Вып. 1. – Р. 12-14.
6. Чеботарев, В. В. Лечение беременных, больных сифилисом, в период эпидемии инфекции в России / В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева, М. С. Асхаков // Материалы V междунар. науч.-практ. конф.: «Topical areas of fundamental and applied

research V», 22-23 декабря, 2014 г. – North Charleston, USA, 2015. – Vol. 1. – P. 44-46.
7. Чеботарев, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков // Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с.
8. Чеботарёва, Н. В. Эпидемия сифилиса и ее угасание: старое заболевание новые проблемы / Н. В. Чеботарёва // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – № 1. – С. 20-24.
9. Chew Ng, R. A. Sex, drugs (methamphetamines), and the Internet: increasing syphilis among men who have sex with men in California, 2004-2008 / R. A. Chew Ng, M. C. Samuel, T. Lo // Am. J. Public Health. – 2013. – Vol. 103 (8). – P. 1450-1456.
10. Lipozencic, J. Endemic syphilis in Europe / J. Lipozencic, B. Marinovic, F. Gruber // Clinics in Dermatology. – 2014. – Vol. 32 (2). – P. 219-226.
11. Reading, R. Gonorrhoea, chlamydia, syphilis and trichomonas in children under 13 years of age: national surveillance in the UK and Republic of Ireland / R. Reading, K. Rogstad, G. Hughes [et al.] // Arch. Dis. Child. – 2014. – Vol. 99 (8). – P. 712-716.
12. Waugh, M. History of sexually transmitted infections / M. Waugh. – In Gross G. (eds): Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases. Berlin: Springer. – 2011. – P. 3-11.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЮ И ТЕЧЕНИЕ СИФИЛИТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

М. С. АСХАКОВ, С. В. ТКАЧЁВА
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В обзоре представлены современные аспекты этиологии, путей инфицирования и общего течения сифилиса. Описаны основные гипотезы происхождения заболевания.

Ключевые слова: сифилис, пути заражения, общее течение, этиология, инкубационный период

MODERN VIEW OF ORIGIN, ETIOLOGY AND COURSE OF SYPHILITIC INFECTION

M. S. ASKHAKOV, S. V. TKACHEVA
Stavropol State Medical University, Stavropol

The modern aspects of etiology, infection routes and the total flow of syphilis are shown in the review. The basic hypotheses of the origin of the disease are described.

Key words: syphilis, modes of transmission, total current, etiology, incubation period

УДК 616.72-002.517

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

П. В. Корой

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

Псориатический артрит – хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, ассоциированное с псориазом.

Эпидемиология

Заболеваемость псориатическим артритом составляет 3,6-6,0 на 100 000 населения, а распространенность – 0,05-1 %. Артрит диагностируется у 7-39 % больных псориазом и развивается преимущественно в возрасте 30-55 лет. Мужчины и женщины болеют одинаково часто, за исключением спондилоартрита, встречающегося в два-три раза чаще у мужчин. У большинства пациентов (до 75 %) суставной синдром возникает после поражения кожи (в среднем через 10 лет), в остальных случаях артрит предшествует или развивается одновременно с кожными проявлениями.

Этиология и патогенез

Этиология псориаза и псориатического артрита неизвестна. Предполагается, что заболевание возникает в результате сложного взаимодействия внутренних факторов (генетических, иммунологических) и факторов внешней среды (травм, инфекций, нервно-психических перегрузок, приема медикаментов и др.).

В происхождении псориаза и сопряженного с ним артрита большое место отводится наследственной предрасположенности, что подтверждается фактом семейной агрегации псориаза. Идентифицированы гены, ответственные за

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

развитие псориаза (PSORS1-7), установлена ассоциация псориаза с носительством антигенов HLA B13, B17, B27, B38, DR4 и DR7. При сакроилеите и спондилите часто выявляется антиген HLA-B27 (до 90 % пациентов), в случаях эрозивного поражения периферических суставов обнаруживается HLA-DR4.

Патогенез псориатического артрита в большей степени напоминает механизм развития ревматоидного артрита и связан с нарушениями взаимодействия между Т-лимфоцитами, кератиноцитами, фибробластами и синовиоцитами. Основная роль отводится фактору некроза опухоли-α, высвобождаемому Т-лимфоцитами, который является сигналом для усиленной пролиферации кератиноцитов и развития иммуновоспалительного процесса в суставах.

В основе ремоделирования костной ткани при псориатическом артрите в виде резорбции концевых фаланг пальцев, формирования эксцентрических эрозий суставов и остеолиза суставных поверхностей лежит повышенная активность остеокластов, обусловленная увеличенным содержанием лиганда рецепторного активатора NF-κB (RANKL – receptor activator of NF-κB ligand) и сниженным – остеопротегерина.

Классификация

По клиническому варианту:

– артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и/или стоп (дистальные межфаланговые суставы составляют более 50 % от общего суставного счета);

– асимметричный моно/олигоартрит (вовлечение менее 5 суставов – коленных, локтевых, лучезапястных, голеностопных и др.);

– мутилирующий артрит (формирование остеолиза суставных поверхностей, выявляемого клинически или рентгенологически и приводящего к укорочению пальцев кистей и/или стоп);

– симметричный полиартрит («ревматоидоподобный» вариант – более 50 % пораженных суставов составляют парные мелкие суставы кистей и стоп);

– спондилоартрит изолированный или в сочетании с периферическим артритом (наличие клинических или рентгенологических признаков сакроилеита и спондилита).

По активности болезни:

– низкая (I);

– средняя (II);

– высокая (III).

По рентгенологической стадии сакроилеита (классификация Kellgren):

0 – отсутствие изменений;

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 (функциональной недостаточности суставов – ФНС):

– ФНС I – профессиональная способность сохранена;

– ФНС II – профессиональная способность утрачена;

– ФНС III – утрачена способность к самообслуживанию.

При формулировке диагноза необходимо также указывать клинико-морфологическую характеристику поражения мочеполовых органов (уретрит, эпидидимит, простатит, баланопостит, цервицит, эндометрит, сальпингит), органа зрения (конъюнктивит, острый передний увеит), опорно-двигательного аппарата (моно-, олиго-, полиартрит, сакроилеит, спондилит, энтезопатии).

Диагностические критерии

Для постановки диагноза псориатического артрита применяются диагностические критерии CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis – классификационные критерии псориатического артрита), предложенные международной группой по изучению псориатического артрита в 2006 году (табл.).

Таблица

Диагностические критерии псориатического артрита

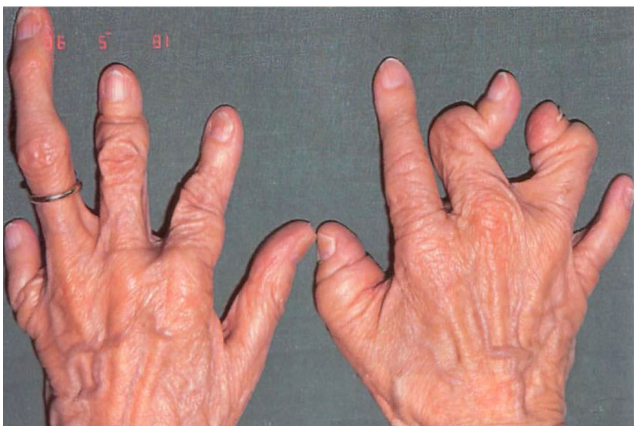
Основной критерий: *Наличие воспалительного заболевания суставов (периферический артрит, поражение позвоночника или энтезисов)*
Дополнительные критерии: *– Наличие псориаза, псориаз в прошлом или семейный анамнез псориаза:* – наличие псориаза определяется как псориатическое поражение кожи или волосистой части головы, подтвержденное дерматологом или ревматологом; – сведения о псориазе в прошлом могут быть получены от пациента, семейного врача, дерматолога, ревматолога. *– Типичное для псориаза поражение ногтевых пластинок (онихолизис, «симптом наперстка» или гиперкератоз), зарегистрированное при физикальном обследовании* *– Отрицательный результат исследования на ревматоидный фактор с использованием любого метода, кроме латекс-теста* *– Дактилит в момент осмотра (определяется как припухание всего пальца) либо указание на дактилит в анамнезе, зарегистрированное ревматологом* *– Рентгенологическое подтверждение костной пролиферации на рентгенограммах кистей и стоп (оссификация краев сустава), исключая формирование остеофитов*

Примечание. Диагноз псориатического артрита устанавливается при наличии основного и не менее трех дополнительных критериев.

Клиническая картина

Артрит

Поражение суставов чаще протекает в виде полиартрита, хотя для дебюта заболевания типичен моно- или олигоартрит. Вовлечение новых суставов происходит асимметрично, беспорядочно (хаотично). Поражаются крупные и мелкие суставы: межфаланговые суставы кистей и стоп (особенно дистальные), пястно-фаланговые, плюснефаланговые, височно-нижнечелюстные, лучезапястные, голеностопные, коленные, локтевые. Дебют заболевания может быть постепенным с доброкачественным течением, либо внезапным с быстрым прогрессированием, развитием деструкции и обезображиванием суставов (рис. 1). Клинически артрит проявляется артралгиями, симптомами воспаления, ограничением движений в суставах; у большинства больных отсутствует утренняя скованность, в том числе выраженная. К характерным проявлениям псориатического артрита относятся:



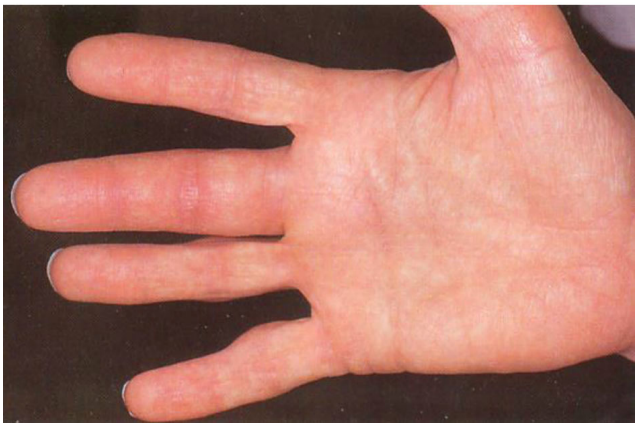
А

Б

Рис. 1. Псориатический артрит (А – артрит с деструкцией, обезображиванием суставов и разноосевым смещением суставных поверхностей, Б – «телескопический» палец, асимметричное поражение суставов).

– воспаление дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп с припухлостью и багрово-синюшной окраской кожи – «редискообразная» дефигурация концевых фаланг (горизонтальный тип поражения) (рис. 2);

А



Б

Рис. 2. Псориатический артрит (А – воспаление дистальных межфаланговых суставов, отек дистальных фаланг – «пальцы-редиски», Б – осевое поражение трех суставов третьего пальца с его отеком – «палец-сосиска»).

– «осевой» артрит одновременно всех трех суставов отдельных пальцев (пястно- или плюснефалангового, проксимального и дистального межфаланговых суставов) с их диффузным опуханием и цианотично-багровым окрашиванием кожи – «пальцы-сосиски» или «сосискообразная» деформация пальцев. Может сочетаться с дактилитом – воспалением сухожилий сгибателей пальца, проявляющимся болью, отеком пальца и ограничением сгибания (рис. 2);

– развитие мутилирующей (остеолитической) формы с укорочением пальцев кистей и стоп за счет резорбции концевых фаланг;

– разрозненное (асимметричное) поражение нескольких межфаланговых и плюсне- (пястно-) фаланговых суставов: на одном

пальце – дистального межфалангового, на другом – проксимального или плюсне- (пястно-) фалангового;

– наличие на одной и той же руке сгибательных и разгибательных контрактур пальцев. Появление разноосевого смещения суставных поверхностей («анархический» тип деформации, или «телескопические» пальцы) (рис. 1).

Сакроилеит и спондилит

Сакроилеит протекает малосимптомно, бывает односторонним или асимметричным двусторонним и выявляется в основном при рентгенологическом исследовании (у трети больных).

Спондилит обнаруживается в 40-57 % случаев, преимущественно в сочетании с периферическим артритом. Часто протекает бессимптомно, носит локальный характер. Клинически манифестные формы проявляются болью и скованностью в любом отделе позвоночника (с отсутствием характерного для анкилозирующего спондилита каудо-краниального распространения), не приводят к функциональным нарушениям позвоночника и не доминируют в клинической картине.

Энтезит

Энтезит – воспаление в энтезисах (местах прикрепления связок, сухожилий и суставной капсулы к костям) с последующей резорбцией субхондральной кости. Наиболее типичные локализации энтезитов при псориатическом артрите: задневерхняя поверхность пяточной кости непосредственно в месте прикрепления ахиллова сухожилия (ахиллодиния), место прикрепления подошвенного апоневроза к нижнему краю пяточного бугра (подошвенный апоневрозит), бугристость большеберцовой кости, место прикрепления связок мышц «вращающей манжетки» плеча. Также могут вовлекаться 1 и 7 костохондральные сочленения справа и слева, задневерхние и передневерхние ости подвздошных костей, гребень подвздошной кости, остистый отросток V-го поясничного позвонка. Энтезиты характеризуются болью с наличием или отсутствием локальной припухлости, рентгенологически проявляются периоститом, эрозиями, остеофитами.

Поражение кожи

Псориатическое поражение кожи может быть ограниченным или распространенным, у некоторых больных наблюдается псориатическая эритродермия. Псориатические бляшки – папулы розового цвета от 2-3 мм до 1-2 см в диаметре, отграниченные от здоровой кожи, покрытые серебристо-белыми чешуйками, соскабливание которых придает бляшкам вид «стеариновых пятен» и может вызвать точечное кровотечение («симптом кровавой росы»). Сыпь наиболее часто локализуется на волосистой части головы, разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов, в области пупка, под молочными железами у женщин, а также в подмышечной, паховой областях и в области межъягодичной складки (рис. 3). Параллелизм между выраженностью кожных проявлений и суставной патологией отсутствует (кроме случаев их синхронного возникновения).

А

Б

Рис. 3. Поражение кожи при псориазе (А – дискоидные (монетовидные) красного цвета бляшки, покрытые серебристыми чешуйками, Б – псориатическая сыпь на разгибательной поверхности локтевых и коленных суставов).

Поражение ногтей

Наиболее часто встречаются «ногтевой или наперстковидный псориаз» («наперстковидная» истыканность ногтей), продольная исчерченность ногтей, онихолизис, подногтевая псориатическая эритема («керосиновые или масляные пятна»), подногтевой гиперкератоз (рис. 4).

А

Б

Рис. 4. Поражение ногтей при псориазе (А – «наперстковидная» истыканность ногтей, Б – онихолизис).

Поражение глаз

У трети пациентов развивается конъюнктивит, проявляющийся чувством жжения, светобоязнью; реже возникает острый передний увеит.

Поражение сердца

Включает миокардит, перикардит, поражение митрального и аортального клапанов с формированием гемодинамически незначимых пороков сердца.

Поражение почек

Возможно развитие гломерулонефрита, сопровождающегося повышением активности N-ацетил-β D-глюкозаминидазы мочи, а также формирование амилоидоза почек.

Конституционные проявления

Лихорадка, снижение массы тела, общая слабость, утомляемость.

Диагностика

Лабораторное исследование

Общий анализ крови: повышение СОЭ, лейкоцитоз, нормохромная анемия.

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. Наблюдается диссоциация между клинической активностью заболевания и лабораторными показателями. При обширных кожных высыпаниях встречается гиперурикемия. Ревматоидный фактор обычно отсутствует (обнаруживается только у 12 % больных).

Иммунологическое исследование: выявление антигена HLA-B27, особенно при развитии сакроилеита и спондилита; в случаях периферического артрита антиген обнаруживается в 30 % случаев.

Инструментальные исследования

Рентгенография суставов: околосуставное утолщение мягких тканей, отсутствие околосуставного остеопороза, сужение или расширение суставной щели, крупные эксцентрические эрозии, акральный остеолиз (резорбция концевых фаланг), остеолиз суставных поверхностей с формированием чашеобразной деформации проксимальной части фаланг («карандаш в колпачке»), анкилоз дистальных и проксимальных межфаланговых суставов кистей и стоп, разноосевые смещения костей (рис. 5). Для псориатического артрита характерно асимметричное двустороннее или одностороннее поражение пястно-фаланговых, плюснефаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп. Вовлечение лучезапястных, голеностопных, коленных и локтевых суставов происходит реже.

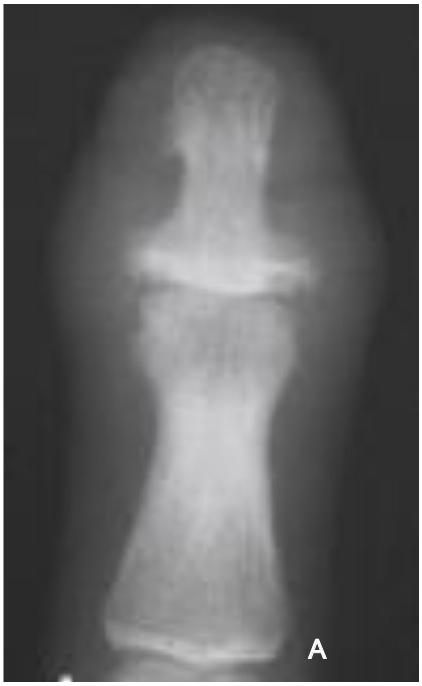
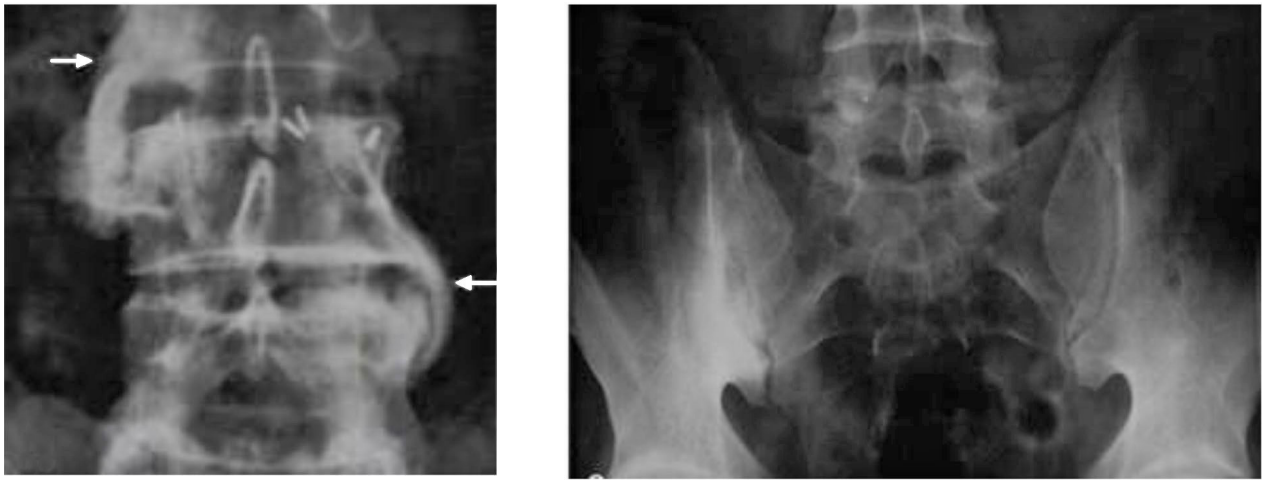


Рис. 5. Рентгенологические признаки при псориатическом артрите (А – поражение дистального межфалангового сустава с утолщением мягких тканей, костными эрозиями в сочетании с костной пролиферацией, отсутствием остеопороза, Б – мутилирующий артрит с деструктивными изменениями (множественные эрозии) и деформацией суставов кистей («карандаш в колпачке»).

Рентгенография позвоночника и илеосакральных сочленений: большие грубые асимметричные некраевые синдесмофиты или паравертебральные оссификаты, односторонний или асимметричный двусторонний сакроилеит (рис. 6).



А Б

Рис. 6. Рентгенологические признаки при псориатическом артрите (А – грубые асимметричные паравертебральные оссификаты (стрелки), Б – асимметричный правосторонний сакроилеит).

Дифференциальная диагностика

Анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, остеоартрит, подагра, реактивный артрит и др.

Общие принципы лечения

Медикаментозное лечение направлено на подавление поражения кожи, снижение активности воспалительно-экссудативных явлений со стороны опорно-двигательного аппарата, замедление прогрессирования деструкции суставов.

➢ Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Применяют индометацин, диклофенак, селективные НПВП в средних терапевтических дозах. Использование НПВП требует осторожности, так как они относятся к медикаментам способным провоцировать обострение псориаза. При неэффективности монотерапии НПВП необходимо назначение БПВП.

➢ Глюкокортикоиды

- Доказательств эффективности системной терапии глюкокортикоидами (преднизолон – 10-15 мг в сутки) нет. Потенциальные показания – генерализованный артрит с высокой активностью процесса, системные проявления (аортит, гломерулонефрит). Широко использовать глюкокортикоиды не рекомендуется из-за риска обострения или развития рефрактерных и атипичных форм псориаза.
- Внутрисуставное введение глюкокортикоидов применяется при моноолигоартрите, сакроилеите (в крестцово-подвздошные сочленения) в случаях неэффективности НПВП.

➢ Базисные противовоспалительные препараты (БПВП). БПВП назначаются больным с распространенным артритом и поражением позвоночника, с высокой активностью заболевания на протяжении более 3 месяцев, при быстропрогрессирующем течении деструктивного артрита, при сочетании артрита с тяжелыми формами псориаза, при системных проявлениях псориатического артрита (или псориаза).

- **Сульфаниламиды:** сульфасалазин используется в дозе 2-3 г в сутки. Эффективен в отношении симптомов артрита, но не тормозит деструкцию сустава.
- **Цитостатики.** Метотрексат и циклоспорин оказывают положительное влияние на клинические проявления артрита и псориаза, но не влияют на прогрессирование болезни (рентгенологических симптомов). Метотрексат применяется в дозе 7,5-15 мг в неделю. Циклоспорин назначается в дозе 3 мг/кг в сутки. Лефлуномид, помимо положительного эффекта на клинические проявления артрита, замедляет развитие деструктивных изменений в суставах. Назначается по 100 мг в сутки первые три дня, затем по 20 мг в сутки.
- **Ингибиторы фактора некроза опухоли-α:** используются в случаях отсутствия эффекта от моно- или комбинированной терапии другими БПВП в адекватных терапевтических дозах, при постоянной высокой активности заболевания, остром дактилите, генерализованной энтезопатии, псориатическом спондилите. Инфликсимаб используется в дозе 3-5 мг/кг по стандартной схеме в сочетании с метотрексатом или в виде монотерапии.

Хирургическое лечение. Эндопротезирование тазобедренных и коленных суставов, реконструктивные операции на кистях и стопах при деструктивном поражении суставов с выраженными функциональными нарушениями.

Лечение псориаза кожи и ногтей

➢ Кортикостероидные мази. Действуют быстро, могут вызывать истончение кожи, провоцировать вялотекущие местные инфекции, появление участков атрофии. Предпочтение отдается комбинированным мазям и кремам, содержащим, помимо стероидных гормонов, салициловую кислоту.

➢ Кальципотриол. Является синтетическим аналогом активного метаболита витамина $Д_3$. Взаимодействуя с рецепторами кератиноцитов, подавляет чрезмерное деление клеток, нормализует процессы морфологической дифференциации, обладает противовоспалительными и иммунокорригирующими свойствами.

➢ Синтетические ретиноиды – ароматические аналоги ретиноевой кислоты (этретинат, ацитреин). Вызывают процессы обновления кожи, нормализацию дифференцировки и кератинизации её клеток. Обладают кератолитическим и противовоспалительным действием. Высокоэффективны в подавлении обострения кожного псориаза. Используют наружно в виде мазей и внутрь. Ацитреин назначается по 30-50-75 мг/сут с последующим снижением дозы до поддерживающей – 10-50 мг/сут в два приема во время еды.

➢ Системная фотохимиотерапия (ПУВА-терапия). Метод заключается в сочетанном применении перорального фотосенсибилизатора псоралена за 2 часа до процедуры с последующим облучением длинноволновыми ультрафиолетовыми лучами в диапазоне 340-400 нм, в ПУВА-кабине. В основе эффекта лежит взаимодействие активированного длинноволновыми ультрафиолетовыми лучами фотосенсибилизатора с ДНК, приводящее к торможению клеточной пролиферации за счет подавления синтеза нуклеиновых кислот и белка.

➢ Системное применение БПВП (метотрексата, циклоспорина, ингибиторов фактора некроза опухоли-α, устекинумаба).

Показания к консультациям специалистов: *дерматолог* – резистентный к обычной терапии распространенный псориаз, генерализованный пустулезный псориаз и универсальная эритродермия, *окулист* – воспалительное поражение глаз, *ортопед* – прогрессирующая деструкция и деформация суставов кистей, ишемические некрозы тазобедренных и коленных суставов.

Прогноз

Прогноз неблагоприятный при быстропрогрессирующем течении псориатического артрита, появлении эрозивных изменений и значительном нарушении функции суставов. Предикторами неблагоприятного прогноза являются: мужской пол, начало болезни в молодом возрасте, дебют псориатической болезни с поражения суставов, множественное вовлечение суставов в патологический процесс, высокая лабораторная активность, выраженная функциональная недостаточность суставов и позвоночника в первые 6 месяцев болезни, устойчивость к НПВП и/или к метотрексату и сульфасалазину, экссудативный или атипичный псориаз, носительство антигенов HLA-B27, B39, DR3, DR4 и DQw3.

Комбинированный показатель смертности среди больных псориатическим артритом выше, чем в популяции, в среднем на 60 %. Увеличение летальности связано с более высоким риском кардиоваскулярной патологии и амилоидозом почек.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
3. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2008. – 720 с.
4. 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.
5. Behrens, F. Tumor necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature / F. Behrens, J. D. Cañete, I. Olivieri [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2015. – Vol. 54, № 5. – P. 915-926.
6. Cantini, F. Psoriatic arthritis: a systematic review / F. Cantini, L. Niccoli, C. Nannini [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. – 2010. – Vol. 13, № 4. – P. 300-317.
7. Gladman, D. D. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome / D. D. Gladman, C. Antoni, P. Mease [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 64. – P. ii14-ii17.
8. Goulabchand, R. Effect of tumor necrosis factor blockers on radiographic progression of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / R. Goulabchand, G. Mouterde, T. Barnetche [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 73, № 2. – P. 414-419.
9. Lemos, L. L. P. Treating psoriatic arthritis with biological disease modifying antirheumatic drugs: systematic review and meta-analysis to evaluate efficacy and safety / L. L. P. Lemos, C. A. L. Reis, M. M. Barbosa [et al.] // Value in Health. – 2013. – Vol. 16, № 7. – P. A715-A715.
10. Pereda, C. A. Efficacy and safety of DMARDs in psoriatic arthritis: a systematic review / C. A. Pereda, M. B. Nishishinya, J. A. Martínez López, L. Carmona // Clin. Exp. Rheumatol. – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 282-289.

ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ

П. В. КОРОЙ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения псориатического артрита. Представлены диагностические критерии псориатического артрита.

Ключевые слова: псориатический артрит, этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение

PSORIATIC ARTHRITIS

P. V. KOROY
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents the issues of etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. The diagnostic criteria for psoriatic arthritis are shown.

Key words: psoriatic arthritis, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment

УДК 616.33-008.3

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

П. В. Корой

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

Функциональная (неязвенная, идиопатическая, эссенциальная) диспепсия – заболевание, характеризующееся симптомокомплексом (боль или чувство жжения в эпигастрии, чувство тяжести или переполнения в эпигастрии, раннее насыщение), беспокоящим в течение последних трех месяцев с началом симптомов, по меньшей мере, за шесть месяцев до постановки диагноза в отсутствии органических причин.

Эпидемиология

Распространенность симптомов диспепсии среди населения колеблется от 7 до 41 % и в среднем составляет около 25 %. Ежегодная заболеваемость достигает 1 %. 50-70 % случаев синдрома диспепсии приходится на долю функциональной диспепсии. У женщин встречается в два раза чаще, чем у мужчин, что отчасти может быть обусловлено более редкой обращаемостью мужчин за медицинской помощью. В связи с высокой распространенностью и необходимостью проведения для исключения органической патологии многочисленных исследований является серьезной экономической проблемой, что определяет большие финансовые затраты. Важное социальное значение функциональной диспепсии обусловлено появлением симптомов в молодом возрасте, хроническим рецидивирующим характером течения, что снижает качество жизни.

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

Этиология и патогенез

Вопросы этиологии и патогенеза недостаточно изучены и остаются одним из спорных аспектов проблемы. К возможным причинам, способствующим развитию функциональной диспепсии, относятся:

➢ *наследственные факторы*:

– семейная предрасположенность: родители детей с функциональными гастроинтестинальными заболеваниями чаще страдают функциональной патологией желудочно-кишечного тракта;

– полиморфизм гена GN-β3 (генотип CC): риск развития постпрандиального дистресс-синдрома возрастает в два раза, так как нарушается чувствительность рецепторов к нейротрансмиттерам, стимулирующим двигательную функцию желудка, что замедляет его опорожнение;

➢ *алиментарные факторы* играют скромную роль в развитии функциональной диспепсии, однако из-за усиления диспепсических расстройств больные избегают употребления красного перца, лука, майонеза, орехов, цитрусовых, шоколада, кофе, газированных напитков, жирной пищи и др.;

➢ *курение* увеличивает риск развития диспепсии в два раза, прекращение курения ведет к нормализации двигательной функции желудка;

➢ *перенесенная пищевая токсикоинфекция:* «постинфекционная» функциональная диспепсия протекает с нарушением аккомодации фундального отдела желудка и замедлением эвакуации из желудка;

➢ *психосоциальные факторы*: наличие хронических стрессовых факторов (семейных,

производственных, финансовых, жилищных и др.), элементы физического насилия в детстве (unhappy childhood), эпизоды сексуального принуждения;

➢ *Helicobacter pylori* при функциональной диспепсии диагностируется значительно чаще, чем в контроле, однако 1) связь между инфекцией и выраженностью жалоб отсутствует, 2) клиническая эффективность эрадикационной терапии не высока.

В патогенезе функциональной диспепсии играют роль расстройства двигательной функции гастродуоденальной зоны, изменение кислотно-пептического равновесия и висцеральная гиперчувствительность. *Изменения гастродуоденальной моторики* включают нарушения аккомодации желудка (способности фундального отдела расслабляться после приема пищи), в результате чего пища быстро попадает в антральный отдел, происходит его растяжение и появление чувства раннего насыщения; патологию ритма перистальтики или миоэлектрической активности желудка (тахигастрия, брадигастрия, антральная фибрилляция); снижение моторной функции антрального отдела желудка; изменения антродуоденальной координации (синхронного расслабления привратника при сокращении антрального отдела), вызывающие замедление эвакуации желудочного содержимого и появление чувства переполнения в подложечной области. *Висцеральная гиперчувствительность* (повышенная чувствительность рецепторов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки к растяжению, связанная с истинным повышением чувствительности механорецепторов стенки желудка или с повышением тонуса его фундального отдела) обнаруживается у 34-65 % больных и коррелирует с выраженностью симптомов диспепсии. *Роль кислотно-пептического фактора* подтверждается увеличением уровня базальной и стимулированной секреции соляной кислоты; нарушением ощелачивания в антральном отделе желудка; повышенной чувствительностью слизистой оболочки к соляной кислоте, а также эффективностью ингибиторов протонной помпы у части больных, преимущественно с язвенноподобным вариантом диспепсии.

Развитие функциональной диспепсии является результатом взаимодействия психосоциальных и патофизиологических факторов, осуществляемого посредством оси «головной мозг-желудочно-кишечный тракт», образно называемой «улицей с двусторонним движением», обеспечивающей связь между центральной нервной системой, автономной симатической и парасимпатической нервной системой и энтеральной нервной системой.

Классификация

По варианту:

– постпрандиальный дистресс-синдром (дискинетический вариант);

– синдром эпигастральной боли (язвенноподобный вариант).

Для постановки диагноза функциональной диспепсии применяются диагностические критерии, предложенные международной рабочей группой по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 2006 году (Римские критерии III) (табл. 1).

Таблица 1

Диагностические критерии функциональной диспепсии

1. Наличие одного или более симптомов из нижеперечисленного:
– чувство тяжести или переполнения в эпигастрии после еды;
– чувство раннего (быстрого) насыщения;
– боль в эпигастрии;
– чувство жжения в эпигастрии.
и
2. Отсутствие свидетельств органической патологии (включая исследование верхних отделов ЖКТ), которые могут объяснить наличие симптомов.

Примечание. Критерии должны иметь место последние три месяца с началом симптомов, по меньшей мере за шесть месяцев до постановки диагноза.

Клиническая картина

В клинике характерны нестабильность, изменчивость и быстрая динамика жалоб, непостоянная локализация болей, суточные колебания интенсивности симптомов. В ряде случаев болезнь носит сезонный или фазный характер. Для заболевания характерны относительно редкие случаи значительного снижения массы тела, отсутствие четкой связи со временем приема пищи и ее характером, отсутствие симптомов в ночное время, сочетание с другими функциональными расстройствами (синдромом раздраженного кишечника). В связи с полиморфизмом симптомов пациенты часто наблюдаются у врачей разных специальностей. У значительной части больных преобладают жалобы астенического характера (общая слабость, чувство разбитости, повышенная утомляемость).

Как правило, длительность заболевания значительная: первое обращение к врачу большинства больных по поводу боли или дискомфорта в животе приходится на детский или подростковый возраст. Появление симптомов в возрасте старше 40 лет, а также короткий анамнез заболевания ставят под сомнение диагноз функционального расстройства и требуют исключения органического заболевания.

Симптоматическое лечение обычно не приводит к улучшению состояния пациента или эффект от приема препаратов оказывается нестойким. Часто после успешного завершения терапии больной вновь начинает предъявлять жалобы, например на боль внизу живота, проблемы со стулом, сердцебиение и др. Нередко в начале лечения наблюдается неожиданно быстрое улучшение самочувствия, но накануне завершения курса терапии или выписки из стационара симптомы возвращаются с новой силой.

Постпрандиальный дистресс-синдром

Чаще встречается у женщин (60 %) и сочетается с синдромом раздраженного кишечника (в 30 % случаев).

Включает *один или оба* перечисленных симптома:

– чувство тяжести или переполнения в эпигастрии после еды после приема обычного количества пищи (неприятное ощущение длительной задержки пищи в желудке), возникающее не реже нескольких раз в неделю;

– чувство раннего (быстрого) насыщения, которое не дает завершить прием пищи (чувство переполнения желудка вскоре после начала приема пищи независимо от объема съеденного ее количества), возникающее не реже нескольких раз в неделю.

Симптомы должны наблюдаться не менее трех последних месяцев при условии возникновения дебюта заболевания не менее полугода назад.

Дополнительно могут отмечаться:

– вздутие живота, постпрандиальная тошнота и отрыжка;

– сочетание с синдромом боли в эпигастрии;

– симптомы препятствуют завершению пищи.

Синдром эпигастральной боли

Чаще встречается у мужчин (69 %).

Включает *все* перечисленные симптомы:

– умеренная или выраженная боль или жжение в эпигастрии, возникающие не реже одного раза в неделю;

– боль или жжение носят интермиттирующий характер;

– боль или жжение не носят генерализованный характер и не локализуются в других отделах живота или грудной клетки;

– боль или жжение не уменьшаются после дефекации или отхождения газов;

– симптомы не подходят под критерии нарушения функции желчного пузыря и сфинктера Одди.

Все симптомы должны наблюдаться не менее трех последних месяцев, при условии возникновения дебюта заболевания не менее полугода назад.

Дополнительно могут отмечаться:

– жгучий характер боли, но она не должна быть локализована за грудиной;

– боль обычно возникает или уменьшается после еды, но может наблюдаться и натощак;

– сочетание с постпрандиальным дистресс-синдромом.

В случае если не удается четко выделить преобладающие симптомы, диагноз функциональной диспепсии может быть установлен без уточнения варианта течения заболевания.

Диагноз функциональной диспепсии может быть установлен при соблюдении следующих условий:

– отсутствие структурных изменений, которые могли бы вызвать или объяснить эти симптомы;

– симптомы не исчезают после акта дефекации и не возникают в сочетании с изменением частоты или консистенции стула, что типично для синдрома раздраженного кишечника;

– изжога не должна быть доминирующим симптомом, так как является признаком гастроэзофагеальной рефлюксной болезни;

– тошнота не рассматривается как симптом диспепсии, так как имеет центральный генез.

Диагностика

Диагноз функциональной диспепсии основан на характерных клинико-анамнестических данных и отрицательных результатах лабораторных и инструментальных исследований: по сути является диагнозом исключения и может быть поставлен только после тщательного обследования больного.

Лабораторные исследования

Общий анализ крови – в норме.

Общий анализ мочи – в норме.

Анализ кала на скрытую кровь – в норме.

Биохимия крови – в норме.

Диагностика инфекции *Helicobacter pylori* (возможно ее наличие или отсутствие) – выполнение инвазивных (уреазный тест, гистологический (морфологический) метод, бактериологический (микробиологический) метод, определение ДНК в слизистой оболочке) и неинвазивных (^{13}C-уреазный дыхательный тест, серологический метод, определение антигена или ДНК бактерии в кале) методов исследования.

Инструментальные исследования

Эзофагогастродуоденоскопия – в норме или имеются эндоскопические признаки хронического гастрита.

Ультразвуковое исследование брюшной полости – в норме.

При необходимости выполняются рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, внутрижелудочная pH-метрия, суточное мониторирование pH в пищеводе, исследование двигательной функции желудка (сцинтиграфия, электрогастрография, манометрия), компьютерная томография.

Исключение симптомов тревоги

Выявление хотя бы одного из перечисленных симптомов требует тщательного исключения тяжелых органических заболеваний:

– дисфагия;

– рвота с кровью, мелена, алая кровь в стуле;

– лихорадка;

– немотивированное похудание;

– анемия;

– лейкоцитоз;

– повышение СОЭ;

– появление симптомов впервые в возрасте старше 40 лет.

Взаимосвязь диагнозов функциональной диспепсии и хронического гастрита

Наличие двух заболеваний не противоречит друг другу и может сочетаться у одного и того же больного. Диагноз «хронический гастрит» характеризует выраженность и прогрессирова-

ние структурных изменений слизистой оболочки желудка, особенно с позиции их значения как предраковых состояний, то есть является морфологическим диагнозом. Он не является клиническим диагнозом, так как воспалительные изменения слизистой оболочки желудка сами по себе не служат причиной возникновения жалоб. Указание в диагнозе на наличие хронического гастрита необходимо для:

– оценки риска развития рака желудка;

– определения показаний к эрадикационной терапии;

– включения пациента в соответствующую группу диспансерного наблюдения.

Диагноз функциональной диспепсии – это клинический диагноз, который отражает наличие у больного определенных симптомов, возникающих не в результате сопутствующих хронических воспалительных изменений слизистой оболочки желудка, а вследствие нарушений желудочной секреции, гастродуоденальной моторики, висцеральной чувствительности, нередко обусловленных нервно-психическими факторами.

Дифференциальная диагностика

Язвенная болезнь, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рак желудка, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, синдром раздраженного кишечника, системная склеродермия и др.

Общие принципы лечения

Общие рекомендации по ведению больных. Рекомендации для практических врачей с учетом психологических особенностей пациентов направлены на установление доверительных отношений между врачом и больным и включают:

– определение причины, заставившей обратиться пациента за медицинской помощью, тщательное выяснение медицинского, семейного и социального анамнеза с целью выявления стрессов, которые вызывали ухудшение самочувствия;

– выяснение, не могли ли изменения рациона питания или прием каких-либо лекарственных препаратов вызвать появление у пациента диспепсических жалоб;

– убеждение пациента в необходимости отказа от курения, употребления кофе и приема алкоголя;

– характеристика в беседе с пациентом «неязвенной диспепсии» как реально существующего заболевания и избегание слов, что причина имеющихся жалоб «в его голове»;

– обсуждение с пациентом патофизиологических механизмов, имеющихся у него диспепсических расстройств, включая изменения моторики ЖКТ, повышенную висцеральную чувствительность, нарушенную нервную регуляцию функций пищеварительной системы;

– постановка реальных целей при обдумывании лечения, так как большинство симптомов – хронические и характеризуются волнообразным рецидивирующим течением;

– обращение за помощью к психологу и психиатру в случаях рефрактерности диспепсических симптомов с учетом возможности их психогенной природы.

Немедикаментозное лечение характеризуется проведением общих мероприятий по нормализации образа жизни и характера питания. Больным рекомендуется частое дробное питание (до 6 раз в день) небольшими порциями с ограничением жирной и острой пищи, красного перца, специй, кофе. Желателен отказ от курения, употребления алкоголя, приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Рекомендуется проведение анализа роли алиментарных факторов в наличии и выраженности жалоб на основании ведения пациентом «пищевого дневника».

Лекарственная терапия

Цель медикаментозного лечения – ликвидация симптомов и улучшение качества жизни больных. Продолжительность курса терапии может составлять до 4 недель с последующим переходом на поддерживающую терапию («по требованию», в половинных дозах и др.).

➢ Синдром эпигастральной боли. Используются антисекреторные препараты и антациды.

- *Антациды* (маалокс, алмагель, фосфалюгель) традиционно используют для лечения диспепсии, однако данные, подтверждающие их эффективность при функциональной диспепсии, отсутствуют.
- *Блокаторы H_2-рецепторов гистамина* (ранитидин, фамотидин, роксатидин, низатидин) по своей эффективности незначительно превосходят плацебо (примерно на 20 %), но уступают ингибиторам протонного насоса. Показатель NNT (number needed to treat – число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента исчезли жалобы) составляет 8.
- *Ингибиторы протонного насоса* (омепразол, рабепразол, эзомепразол, лансопразол) эффективны у 30-55 % пациентов при синдроме эпигастральной боли. Применяются в стандартных дозировках, в резистентных случаях могут быть назначены в более высоких дозах. Показатель NNT равен 7.

➢ Постпрандиальный дистресс-синдром. Используются прокинетики, положительный эффект применения которых подтвержден в большинстве исследований. Показатель NNT составляет 4. В качестве прокинетиков могут использоваться антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), комбинированные препараты – антагонист допаминовых рецепторов + блокатор ацетилхолинэстеразы (итоприд). Назначение агонистов серотониновых 5-HT_4-рецепторов (цизаприда, тегасерода, мозаприда) ограничено в связи с негативными кардиальными эффектами (табл. 2).

Применение агонистов серотониновых 5-HT_1-рецепторов (бушпирон, суматриптан), агонистов мотилиновых рецепторов (алемцинал, митемцинал, атилмотин), агонистов грелиновых рецепторов (грелин), аналогов гонадотропин-рилизинг гормона (леупролид), агонистов каппа-рецепторов (федотоцин, азимадолин) находится на стадии клинического изучения.

Таблица 2

Сравнительная характеристика прокинетиков

Показатель/ препарат	Метоклопрамид	Домперидон	Итоприд	Цизаприд [1]	Мозаприд
Механизм действия	D_2-антагонист 5-HT_4-агонист	D_2-антагонист	D_2-антагонист Ингибитор холинэстеразы	5-HT_4-агонист	5-HT_4-агонист
Прокинетическое действие	выраженное	выраженное	выраженное	выраженное	выраженное
Противорвотное действие	выраженное	умеренное	умеренное	отсутствует	отсутствует
Способ применения	10-20 мг 3 раза в день до еды	10-20 мг 3-4 раза в день до еды	50 мг 3 раза в день до еды	5-10 мг 3-4 раза в день до еды	2,5-5 мг 3 раза в день
Экстрапирамидные эффекты	часто	редко	редко	редко	редко
Удлинение интервала QT	не вызывает	не вызывает	не вызывает	вызывает	не вызывает

Примечание. [1] – изъят из обращения в большинстве стран из-за серьезных побочных эффектов.

➢ Антихеликобактерная терапия. Вопрос о проведении антихеликобактерной терапии остается открытым, так как не доказана роль инфекции в развитии заболевания. Отмечено как отсутствие положительного эффекта эрадикации, так и наличие преимуществ антихеликобактерной терапии по сравнению с плацебо. По последним рекомендациям эрадикация *Helicobacter pylori* при функциональной диспепсии целесообразна и приемлема только с целью снижения риска возникновения язвенной болезни и рака желудка (в странах с высокой инфицированностью населения). Показатель NNT равняется 17.

➢ Психотропные методы терапии. Показанием к назначению психотропных средств является отсутствие эффекта от симптоматической терапии, а также выявление у пациента симптомов психического расстройства (депрессия, тревожное расстройство), которые требуют лечения. Успешно применяются трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, анксиолитики (у пациентов с высоким уровнем тревоги). Возможно использование различных психотерапевтических методик (аутогенная тренировка, релаксационный тренинг, гипноз и др.).

Показания к консультациям специалистов: психиатр – выраженная депрессия и/или тревога; сведения об обращении в большое количество лечебных учреждений, упорное стремление больного к проведению диагностических процедур при отсутствии показаний; неэффективность соматотропной терапии; выраженная социальная дезадаптация; наличие в анамнезе эмоциональной травмы; трудности в установлении контакта с пациентом.

Прогноз

Прогноз для жизни пациента благоприятный. Риск развития органических заболеваний ЖКТ, в том числе рака желудка не выше, чем в популяции. Прогноз в отношении выздоровления неблагоприятный в связи с хроническим рецидивирующим характером, чаще достигаются более-менее продолжительные ремиссии.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
2. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, Т. Л. Лапина [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – № 3. – С. 80-92.
3. Ивашкин, В. Т. Функциональная диспепсия: краткое практическое руководство / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин, В. А. Киприанис. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 112 с.
4. Brun, R. Functional dyspepsia / R. Brun, B. Kuo // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 3, № 3. – P. 145-164.
5. Camilleri, M. Current management strategies and emerging treatments for functional dyspepsia / M. Camilleri, V. Stangbellini // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2012. – Vol. 10, № 3. – P. 187-194.
6. Camilleri, M. Functional dyspepsia: mechanisms of symptom generation and appropriate management of patients / M. Camilleri // Gastroenterol. Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 36. – P. 649-664.
7. Drossman, D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process / D. A. Drossman // Gastroenterol. – 2006. – Vol. 130. – P. 1477-1490.
8. Lacy, B. E. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia / B. E. Lacy, N. J. Talley, G. R. Locre [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 3-15.

9. Tack, J. Functional gastoduodenal disorders / J. Tack, N. J. Talley, M. Camilleri [et al.] // Gastroenterol. – 2006. – Vol. 130. – P. 1466-1479.
10. Talley, N. J. Guidelines for the management of dyspepsia / N. J. Talley, N. Vakil // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 2324-2337.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИСПЕПСИЯ

П. В. КОРОЙ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения функциональной диспепсии. Представлены диагностические критерии функциональной диспепсии.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение

FUNCTIONAL DYSPEPSIA

P. V. KOROY
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents the issues of etiopathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of functional dyspepsia. Diagnostic criteria for functional dyspepsia are shown.

Key words: functional dyspepsia, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment

УДК 616.155.194: 576.8.097.3

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

А. В. Рыбас

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

Апластическая анемия (АА) – заболевание системы крови, характеризующееся глубокой панцитопенией, развивающейся в результате угнетения костномозгового кроветворения. Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при апластической анемии считается иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественники гемопоэза.

Эпидемиология

АА – редкое заболевание, встречается с частотой 2-3 случая на 1 миллион взрослого населения. АА встречается во всех возрастных группах, но отмечаются 2 пика – в 10-25 лет и в возрасте старше 60 лет. Чаще наблюдается у женщин.

Этиология и патогенез

Примерно у половины больных причины возникновения АА остаются неизвестными. Подобные формы называют идиопатическими.

Выделяют следующие факторы риска, индуцирующие развитие АА:

- химические соединения: дозозависимые (в определенной дозе повреждают костный мозг, нарушая образование клеток крови) – цитостатики, иммунодепрессанты;
- вещества, действие которых на костный мозг объясняется индивидуально высокой чувствительностью больного – антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, сульфаниламиды, ртуть, препараты золота, бензин, бензол, нитроэмали, пестициды;
- ионизирующее облучение;
- инфекционные агенты (например, вирусы гепатита, гриппа и др.).

Основными патогенетическими факторами АА являются:

- поражение полипотентной стволовой гемопоэтической клетки;
- поражение клеточного микроокружения стволовой гемопоэтической клетки и опосредованное нарушение её функции;
- иммунная депрессия и индукция апоптоза стволовых кроветворных клеток;
- укорочение жизни эритроцитов;
- нарушение метаболизма кроветворных клеток.

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки-предшественники гемопоэза. Костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников активированными Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Активация Т лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон γ, фактор некроза опухоли-α, интерлейкин-2) приводят к нарушению процессов пролиферации

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

и к стимуляции апоптоза клеток-предшественников, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга.

Классификация

По этиологии выделяют наследственные и приобретенные формы АА.

Наследственные формы:

1. Наследственная гипопластическая анемия с поражением трех кроветворных ростков:

• с наличием врожденных аномалий развития (анемия Фанкони);

• без врожденных аномалий развития (анемия Эстрена-Дамешека);

2. Наследственная парциальная анемия с избирательным поражением эритропоэза (анемия Джозефса-Блекфена-Даймонда);

3. Врожденный дискератоз.

Приобретенные формы:

1. Приобретенная анемия с поражением всех трех кроветворных ростков;

2. Приобретенная парциальная анемия с избирательным поражением эритропоэза:

• идиопатическая (форма Эрлиха);

• неизвестной этиологии.

По степени тяжести выделяют:

• тяжелую АА – определяется при наличии двух любых из ниже перечисленных критериев периферической крови: гранулоциты $< 0{,}5 \times 10^9$/л, тромбоциты $< 20 \times 10^9$/л, ретикулоциты < 1 %;

• сверхтяжелую АА – соответствует критериям тяжелой, при этом уровень гранулоцитов $< 0{,}2 \times 10^9$/л;

• нетяжелую АА – гранулоцитопения $> 0{,}5 \times 10^9$/л.

Клиническая картина

Все симптомы АА объединены в три основных синдрома: анемический, геморрагический и синдром инфекционных осложнений. Острое внезапное начало АА наблюдается у 15 % больных и сопровождается выраженными носовыми, десневыми и маточными кровотечениями.

Для анемического синдрома характерны: слабость, головокружение, обморочные состояния, шум в ушах, мелькание «мушек» перед глазами, одышка и сердцебиение при незначительной физической нагрузке, боли в грудной клетке.

Геморрагический синдром характеризуется появлением кровоизлияний на коже и слизистых оболочках, носовых кровотечений, кровотечений из десен, почечных кровотечений, кровоизлияний в головной мозг.

У больных с агранулоцитозом могут развиваться язвенный стоматит, гингивит, синусит, пневмонии.

При развитии гемолитического синдрома у больных АА выявляются: желтуха, увеличение содержания непрямого билирубина, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов; при внутрисосудистом гемолизе возможно появление гемосидеринурии, гемоглобинурии, повышение содержания в крови свободного гемоглобина, появление в моче уробилина, отсутствие билирубина.

Диагностика

В общем анализе крови определяется выраженное снижение гемоглобина и количества эритроцитов; анемия нормохромная, нормоцитарная, характерно отсутствие или резкое снижение ретикулоцитов, наблюдается лейкопения за счет гранулоцитопении с относительным лимфоцитозом, характерна тромбоцитопения. Скорость оседания эритроцитов, как правило, увеличена. Содержание сывороточного железа повышено, процент насыщения трансферрина существенно увеличен.

В миелограмме наблюдается выраженное уменьшение клеток эритроцитарного и гранулоцитарного рядов, редукция мегакариоцитарного ростка, количество ретикулоцитов уменьшено, обнаруживается сидероцитоз и сидеробластоз.

Гистологическое исследование трепанобиоптата гребня подвздошной кости выявляет резкое уменьшение количества костномозговых кроветворных элементов и почти полное замещение кроветворного мозга жировой тканью.

Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования:

• трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин < 110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $< 2{,}0 \times 10^9$/л), тромбоцитопения (тромбоциты $< 100{,}0 \times 10^9$/л);

• снижение клеточности костного мозга и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата костного мозга;

• аплазия костного мозга в биоптате подвздошной кости, преобладание жирового костного мозга (рис.).

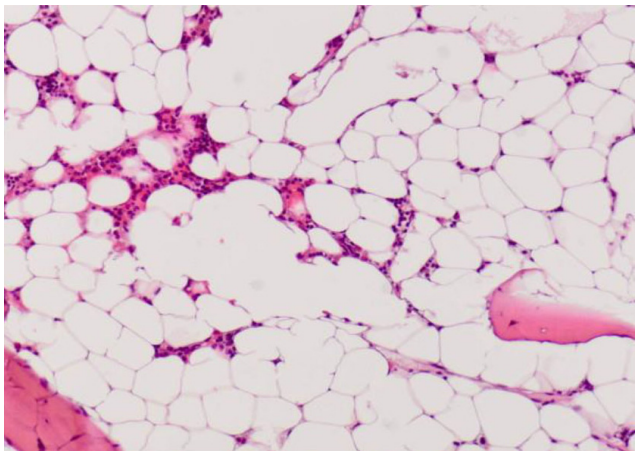


Рис. Снижение количества кроветворных клеток и увеличение количества жировых клеток в костном мозге.

Дифференциальная диагностика

АА следует дифференцировать с заболеваниями, которые могут сопровождаться цитопенией: миелодиспластическим синдромом (МДС), острым лейкозом, болезнью Маркиафавы-Микеле (при развитии АА с гемолизом), агранулоцитозом.

Для МДС с гипоплазией тоже характерны панцитопения и опустошение костного мозга, но в мазках крови можно встретить незрелые нейтрофилы или ядросодержащие эритроциты. В кроветворных клетках костного мозга обнаруживают диспластические изменения, а цитогенетическое исследование выявляет клональные хромосомные аномалии.

Острый лейкоз с гипоплазией можно принять за апластическую анемию, если в единичных мононуклеарах, присутствующих в костном мозге, не были распознаны бласты. Дифференциальная диагностика АА и острого лейкоза представлена в таблице 1. Волосатоклеточный лейкоз иногда протекает без характерных для него спленомегалии и гиперплазии костного мозга. Диагноз ставят при обнаружении «волосатых» клеток, распознаваемых по типичным морфологическим (отростки цитоплазмы), цитохимическим (устойчивая к тартрату кислая фосфатаза) и фенотипическим (клон В-лимфоцитов, экспрессирующих CD25) признакам.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика апластической анемии и острого лейкоза

Признак	АА	Острый лейкоз
Боль в костях	Не характерна	Очень характерна
Увеличение периферических лимфоузлов	Не характерно	Характерно
Инфильтрация яичек	Не бывает	Наблюдается часто
Поражение нервной системы	Не характерно (при тромбоцитопении возможно кровоизлияние в мозг)	Характерно
Увеличение селезенки	Только при развитии вторичного гемосидероза	Характерно
Особенности гемограммы	Глубокая панцитопения	Бласты, лейкемический «провал», анемия, тромбоцитопения
Особенности миелограммы	Резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, отсутствие бластов	Бластоз выше 30 %, уменьшение эритропоэтического ростка и количества мегакариоцитов
Хромосомные аберрации	Не характерны	Наблюдаются у большинства больных
Особенности трепанобиоптата	Жировое замещение костного мозга	Бластоз костного мозга

Для болезни Маркиафавы-Микеле характерны гемосидеринурия и гемоглобинурия, высокий уровень свободного гемоглобина в плазме.

Общие принципы лечения

Совершенствование иммуносупрессивной терапии, использование различных комбинаций иммуносупрессоров позволили значительно повысить эффективность лечения АА. Однако длительная выживаемость больных тяжелой АА остается невысокой: только 70-80 % пациентов переживают 5 лет.

Эффективность лечения зависит от тяжести заболевания и возможности реализации программы комбинированной иммуносупрессивной терапии или трансплантации костного мозга (ТКМ) на ранних этапах болезни. ТКМ показана в следующих случаях: наличие гистосовместимого донора костного мозга, молодой возраст больного, короткий гемотрансфузионный анамнез и тяжелая форма заболевания. Существенным недостатком этого метода является ограниченная возможность применения, связанная с отсутствием донора костного мозга у большинства пациентов. Тем не менее, ТКМ в настоящее время рассматривается как терапия выбора на первом этапе лечения молодых больных тяжелой АА при наличии гистосовместимого родственного донора костного мозга.

Основным методом лечения АА является программная иммуносупрессивная терапия. Это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно в течение года и более, включающий антитимоцитарный глобулин (АТГ), циклоспорин А (ЦсА), при необходимости (рефрактерной АА) – повторные курсы АТГ и другие методы иммуносупрессивной терапии, позволяющие добиться длительной выживаемости больных. Программная комбинированная иммуносупрессивная терапия проводится больным с подтвержденным диагнозом АА, установленным на основании данных анализа периферической крови, миелограммы и гистологических препаратов костного мозга (билатеральная трепанобиопсия), при отсутствии противопоказаний.

Противопоказаниями к проведению комбинированной иммуносупрессивной терапии служат тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной недостаточностью. Геморрагический синдром и инфекционные осложнения следует рассматривать как временные противопоказания, которые должны быть купированы до начала иммуносупрессивной терапии АТГ или ЦсА или до проведения спленэктомии. В случае тяжелых инфекционных осложнений (сепсис, пневмония) иммуносупрессивной терапии должна предшествовать интенсивная противоинфекционная терапия, проводимая с учетом возбудителя (бактерии, грибы, вирусы). АТГ или циклоспорин назначаются не ранее, чем через 5-7 дней после нормализации температуры и исчезновения клинической симптоматики. При наличии геморрагического синдрома циклоспорин может быть назначен параллельно с заместительной терапией донорскими тромбоцитами.

Длительное применение глюкокортикоидов (ГКС) при АА может сопровождаться развитием тяжелых осложнений (кушингоидный синдром,

артериальная гипертензия, стероидный диабет, остеопороз, асептический некроз костей, язвенное поражение слизистой желудочно-кишечного тракта и др.) при отсутствии стойкого терапевтического эффекта. Длительная глубокая гранулоцитопения в сочетании с использованием ГКС, в частности с преднизолоном, как правило, приводит к развитию тяжелых инфекционных осложнений, требующих интенсивной антибактериальной терапии, создающих неблагоприятные условия для начала иммуносупрессивной терапии и ухудшающих ее эффективность. Поэтому в настоящее время ГКС не рекомендуется использовать в качестве стартовой терапии АА.

При наличии нейтропении и температуры тела выше 38 °С больным с АА показана антибактериальная терапия. Антибиотики широкого спектра действия, обязательно с воздействием на грамотрицательные бактерии, в том числе синегнойную палочку, назначают в максимальных или субмаксимальных дозах. Используются комбинации цефалоспоринов III-IV поколения (цефоперазон, цефепим, цефтазидим) с амикацином. Внутримышечное введение антибиотиков у пациентов с нейтропенией и тромбоцитопенией недопустимо. Антигрибковая терапия у больных АА (амфотерицин В, вориконазол, каспофунгин) проводится на 3-7 день фебрильной нейтропении, сохраняющейся при терапии антибиотиками широкого спектра действия.

Важное место в лечении АА занимает заместительная терапия препаратами крови. С целью купирования анемического синдрома при АА используется эритроцитарная масса. Трансфузию донорских тромбоцитов проводят с использованием тромбоконцентрата. При тяжелом геморрагическом синдроме, развитии ДВС-синдрома показано введение свежезамороженной плазмы. При трансфузиях эритроцитарной массы необходим контроль показателей обмена железа, в первую очередь ферритина. Содержание ферритина в крови более 1000 нг/мл требует дополнительного назначения дефероксамина (десферала) или деферазирокса (эксиджада).

Комбинированная иммуносупрессивная терапия

I этап. АТГ назначается уже на первом этапе лечения. Через 2-3 недели от начала курса АТГ (после купирования симптомов сывороточной болезни) начинается терапия циклоспорином А. Стартовая суточная доза ЦсА – 10 мг/кг. Коррекция суточной дозы проводится с учетом индивидуальной переносимости препарата и содержания ЦсА в сыворотке крови.

II этап. Через 3-6 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии и отсутствия положительной клинико-гематологической динамики в программу лечения включается второй курс терапии АТГ. При нетяжелой АА может быть проведена спленэктомия. Терапия ЦсА должна быть продолжена.

III этап. Через 6-12 месяцев от начала иммуносупрессивной терапии при рефрактерном течении АА и сохраняющейся зависимости больного от трансфузий донорских эритроцитов и тромбоцитов проводятся второй или третий курс АТГ или спленэктомия, если она не была выполнена на предшествующих этапах лечения. Курс терапии ЦсА у больных АА продолжается 18-24 месяца и более (не менее 12 месяцев после достижения ремиссии).

Протокол ведения больных АА представлен в таблице 2. В течение первых 21-28 дней лечебного курса больной находится в асептических условиях одноместной палаты. Перед началом курса лечения устанавливается подключичный катетер. Пункция подключичной вены осуществляется под контролем количества тромбоцитов периферической крови и после трансфузии тромбоконцентрата (не менее 6 доз).

Таблица 2

Протокол применения АТГ у больных апластической анемией

Препарат	Режим введения
Триметоприм/сульфаметоксазол	За 2 дня до начала терапии АТГ назначают: бисептол в течение 3 недель 480 мг внутрь 1 раз в сутки или 3 раза в неделю (при этом режиме расчет суточной дозы проводят по триметоприму 2,5-5 мг/кг/сутки и разделяют ее на 2 приема в день)
ГКС *	Преднизолон 30 мг в сутки внутрь или метипред 125-250 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после введения АТГ)
Кальций-Д3 Никомед	1-2 таблетки в день в течение 4 недель
АТГ **	ежедневно в течение 5 дней: атгам 20 мг/кг^2 в сутки внутривенно
Антигистаминные препараты	2 раза в сутки внутривенно капельно (до и после введения АТГ)
Донорские тромбоциты	Тромбоконцентрат ежедневно при тромбоцитах менее 20,0х10^9/л
Донорские эритроциты	Эритроцитная масса ежедневно или через день при гемоглобине менее 80 г/л

* С 12-14-го дня курса (при отсутствии или после исчезновения клиники сывороточной болезни) начинают постепенное снижение суточной дозы преднизолона, принимаемого внутрь, до полной отмены на 21-й день.

** Перед первым введением АТГ проверяется индивидуальная чувствительность больного к белку с помощью двукратной внутрикожной пробы с противостолбнячной сывороткой.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева, И. И. Анемии: руководство / И. И. Дементьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозов. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013. – 304 с.
2. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии / Под ред. В. Г. Савченко – М., 2014. – 24 с.

3. Михайлова Е. А., Устинова Е. Н., Клясова Г. А. Программное лечение больных апластической анемией / Под ред. В. Г. Савченко. – М.: ГНЦ РАМН, 2008. – С. 328-342.
4. Young, N. S. Aplastic anemia / N. S. Young, P. Scheinberg, T. Calado // Curr. Opin. Hematol. – 2008. – Vol. 15. – P. 162-168.
5. Aplastic anemia: pathophysiology and treatment / Eds. Schrezenmeier H., Bacigalupo A. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
6. Bacigalupo, A. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients / European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Severe Aplastic Anemia and the Gruppo Italiano Trapianti di Midolio Osseo (GITMO) / A. Bacigalupo // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 1931-1934.
7. Frickhofen, N. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine / N. Frickhofen // Semin. Hematol. – 2000. – Vol. 37. – P. 56-68.
8. Frickhofen, N. Aplastic anemia study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia / N. Frickhofen, H. Heimpel, J. P. Kaltwasser // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 1236-1242.
9. Young, N. S. Immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia and immune-mediated bone marrow failure syndromes / N. S. Young // Int. J. Hematol. – 2002. – Vol. 75. – P. 129-140.

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

А. В. РЫБАС
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции изложены вопросы этиологии, клиники, диагностики и лечения апластической анемии. Представлены диагностические критерии апластической анемии, алгоритмы лечения.

Ключевые слова: апластическая анемия, этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение

APLASTIC ANEMIA

A. V. RYBAS
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture describes the etiology, clinical picture, diagnosis and treatment of aplastic anemia. The diagnostic criteria of aplastic anemia, treatment algorithms are presented.

Key words: aplastic anemia, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment

УДК 616.972

ПЕРВИЧНЫЙ ПЕРИОД СИФИЛИСА (SYPHILIS PRIMARIA)

М. С. Асхаков, В. В. Чеботарёв

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

Сифилис (*lues*) – инфекционное заболевание, передаваемое половым путем, вызываемое бледной трепонемой и характеризующееся периодичностью течения. Еще Рикор указывал, что течение сифилиса следует делить на первичный, вторичный, третичный периоды, и каждому из них свойственны свои проявления.

Продолжительность первичного периода сифилиса составляет 6-8 нед.

Первичный период начинается с момента образования в месте внедрения возбудителя (бледной трепонемы) первичной сифиломы (твердого шанкра). Он слагается, главным образом, из 2 поражений, тесно связанных друг с другом и неразделимых: шанкра и бубона, следующего за шанкром.

Сифилитический шанкр – первичный симптом приобретенного сифилиса. В его течении выделяют 4 периода: 1) начальный период (возникновение шанкра); 2) период увеличения или прогрессирования (формирование шанкра); 3) период зрелости; 4) период эпителизации.

Начальный период редко удается наблюдать: на коже появляется совсем маленький,

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

Чеботарев Вячеслав Владимирович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 8 (8652) 287922; e-mail: stgmakvd@mail.ru

слегка возвышающийся узелок чечевицеобразной формы, красноватого цвета, поверхность которого покрыта тонкой коркой. На слизистой оболочке (где он бывает гораздо чаще) возникает весьма маленькая поверхностная эрозия, образованная простым отпадением эпителия. Она имеет величину чечевицы или зерна, совершенно округлую, овальную, продолговатую, удлиненную или в виде щели форму, не имеет резких границ, цвет ее красный или красноватый, она отделяет едва заметное количество прозрачной жидкости. Иногда основание эрозии слегка утолщено. Таким образом, в этом периоде (т.е. в первые 4 дня) шанкр не имеет ни одного специфического признака, по которым его можно было бы распознать.

Период увеличения шанкра характеризуется двумя главными признаками. Во-первых, эрозия увеличивается и распространяется эксцентрически, но всегда остается поверхностной. Во-вторых, появившееся уплотнение становится все более и более заметным, ткани, лежащие под эрозией, приобретают плотность, служащую мощным основанием или фундаментом эрозии.

В период зрелости шанкр характеризуется: незначительными размерами, чаще круглой или овальной формой с эрозией или язвой на поверхности, отсутствием резких границ и возвышающихся краев, гладким, равномерным дном, преобладанием в окраске одного из следующих оттенков: красного, цвета «живого мяса» или сероватого, цвета «испорченного сала», прозрачным серозным отделяемым, узловатым, пергаментным или листовидным уплотнением под поверхностной эрозией, безболезненностью поражения и отсутствием в нем признаков воспаления.

Интересны подробности каждого из штрихов этой картины, на которые обратил внимание еще А. Фурнье (1899).

1. Прежде всего, шанкр состоит из ограниченного поражения с резкими очертаниями и отличается от окружающих частей существованием эрозии, своим цветом и плотностью. Размеры поражения почти всегда ничтожны, в среднем 0,5×0,5 см.

2. По своим очертаниям шанкр различен в зависимости от локализации: чаще он округлый или овальный. Если он развивается на плотной ткани, то имеет продолговатую, эллиптическую и удлиненную форму. Иногда форма шанкра бывает неправильной, например вокруг ногтя.

3. Общий вид шанкра, его форма имеют большое практическое значение. Классическая его характеристика, принадлежащая врачам XVIII столетия, гласит, что «это углубленная язва с отвесно обрезанными, крутыми краями». Однако уже в XIX веке заметили, что шанкр это не углубленная язва, а скорее, эрозия. Однако даже если это язва, то поражающая только средние слои дермы и почти никогда не проникающая вглубь, т.е. это поверхностное изъязвление.

4. По конфигурации краев встречаются трояко рода шанкры. Если шанкр имеет плоскую форму, то эрозия сливается с окружающими здоровыми частями, не образуя никакой пограничной каймы. Если шанкр более или менее углублен, то периферические части отлого переходят в дно эрозии и сливаются по периферии с окружающими частями так, что общий вид язвы напоминает блюдце.

5. Что касается дна шанкра, то оно гладкое, ровное, однообразное, выглядит полированным, блестящим.

6. Шанкр имеет разнообразную окраску. Однако чаще это серый или красный цвет. Серый шанкр имеет грязно-серый, тусклый или слегка аспидный цвет. Эта окраска зависит от образования пленчатого, тонкого, полупрозрачного экссудата, который выстилает дно язвы и так пристает к нему, что не может быть отделен. Называют его еще «плевой» шанкра (фибрин). Экссудат обыкновенно покрывает только центральную часть шанкра и не распространяется на его края, поэтому упомянутая серая окраска существует только в самом центре язвы, а окружающий его пояс на протяжении 1-2 мм сохраняет красный или красноватый цвет. Красный шанкр имеет более характерный, бросающийся в глаза вид. Вся поверхность язвы отличается ярко-красным, темно-пурпурным цветом, цветом разрезанной мышцы. Иной вид имеет иногда так называемый **петехиальный** шанкр, поверхность которого бывает усеяна бурыми точками, представляющими измененную кровь.

7. В какой бы форме ни был шанкр, он отделяет сероватую серозную жидкость.

8. Наиболее характерный признак твердого шанкра – его плотный фундамент (индурация). Это затвердение бывает ограниченным и существует лишь на месте шанкра, заходя за пределы его только на 1-2 мм. Это резкая, эластичная плотность, которую сравнивают по консистенции с твердостью каучука, картона, пергамента, хряща и т.д. Есть клинические разновидности уплотнения по объему и по форме. По объему – бывают ничтожные и массивные в виде горошины, маслины. По форме –полушаровидное в виде мозоли на ощупь; в виде плоского мениска – дает ощущение пергамента; иногда же листовидное уплотнение, особенно у женщин.

9. Шанкр – безболезненное, невоспалительное поражение. Это касается его состояния в покое. Если же его перевязывать, промывать, прикладывать мази, не соблюдать гигиену, то он становится чувствительным.

В период рубцевания появляются два признака заживления: изменение цвета шанкра, который очищается от своего ложноперепончатого слоя и из серого или красного становится розовым; легкое поднятие дна эрозии или язвы.

Уже в самом начале периода рубцевания на краях поражения появляется тонкий, нежный рубчик, вначале по окружности шанкра, затем он продвигается ближе к центру, полностью

закрывая эрозию. Вначале рубчик имеет темно-красный цвет, затем он бледнеет и становится незаметным. Эрозия эпителизируется, не оставляя следа. На месте рубца после язвы остается выраженная пигментация темно-бурого или бронзового цвета. Чаще это наблюдается в области крайней плоти.

Интересна динамика уплотнения при рубцевании без лечения. Здесь могут быть три варианта: 1) листовидное уплотнение исчезает вместе с шанкром, и с образованием рубца его уже не находят; 2) иногда уплотнение сохраняется (причем в выраженной форме) и в течение длительного времени определяется под рубцом; 3) в исключительных случаях уплотнение продолжает увеличиваться в объеме и после рубцевания шанкра.

Продолжительность существования шанкра без лечения в зависимости от локализации и вида варьирует от 20 дней до 4-6 недель в очень редких случаях (в том числе при наличии осложнения) – 7-8 недель. Главный признак шанкра – его доброкачественность. Подобное «мирное» течение (по Фурнье) изумляет и врача, и больного. В самом деле, трудно допустить, что такая серьезная болезнь, как сифилис, может начинаться подобным «доброкачественным» поражением, без боли, без зуда и других расстройств.

Шанкр, как правило, бывает одиночным. При половой локализации одиночный шанкр встречается в 4 раза чаще, чем множественные, а при внеполовой локализации – в 27 раз чаще. Множественные шанкры наблюдаются при наличии у заболевшего на момент заражения множественных мелких дефектов целостности ткани вследствие расчесов, чесоточных ходов, порезов волосом, дерматитов от химических средств, в том числе противозачаточных. Они чаще появляются синхронно или вскоре друг за другом (например, через сутки). Реже – в последовательном порядке через более продолжительные (4-6-8-10-12 дней) промежутки времени. Такие последовательные шанкры имеют мелкие размеры.

Карликовые шанкры имеют величину с конопляное зерно или диаметр несколько миллиметров, чаще локализуются в области уздечки полового члена. **Гигантские** твердые шанкры достигают диаметра нескольких сантиметров и чаще всего встречаются при внеполовой локализации, в частности на подбородке, лобке, внутренней поверхности бедер.

При сильном эрозировании обычного шанкра поверхность его дна становится темно-красной и слегка зернистой. Такую разновидность первичной сифиломы называют **комбустиформным** шанкром. Если центральная часть эрозии имеет серый цвет, а периферическая – мясо-красную окраску, то шанкр называют **кокардным**.

С морфологической точки зрения можно выделить следующие варианты шанкра: а) эрозивный, при котором наступает только отпадение эпидермиса; б) изъязвленный, при котором образуется поверхностное поражение дермы, последняя только задевается, и изъязвления не происходит; в) язвенный, более углубленный, при нем изъязвление простирается на новообразованную ткань, но не распространяется на подлежащие ткани; г) папулезный – выступает над кожей или слизистой оболочкой на 2-4 мм в виде соска с ровной поверхностью, напоминая лепешку; д) гипертрофический – похож на изъязвленную опухоль, выступает на 3-8 мм над уровнем кожи, имеет правильную или неправильную округлую форму и плотную консистенцию. Такие шанкры чаще локализуются на лице, особенно в области щек и подбородка.

При первичной сифиломе практически отсутствуют признаки альтерации, т.е. присутствует другой биохимизм воспаления. Именно отсутствие медиаторов обычного, банального воспаления – кининов, выделяющихся при повреждении клеток, и может объяснять безболезненность первичной сифиломы.

На головке полового члена первичное проявление шанкра представляется в форме изъязвления с незначительным затвердением. Затвердение в венечной борозде обычно значительное. Шанкры на уздечке полового члена имеют продолговатую форму. Шанкры по обе стороны от уздечки отличаются малой величиной и незначительным затвердением. Первичные изъязвления у отверстия мочеиспускательного канала, располагающиеся на одной либо на обеих губах, не особенно глубоки, имеют ярко-красную окраску, легко кровоточат. В мочеиспускательном канале шанкры располагаются недалеко от отверстия, выделяют мутную жидкость и легко обнаруживаются при пальпации вдоль канала.

На свободном крае крайней плоти первичные шанкры неправильной формы в виде щели с различным затвердением, захватывающим весь свободный край, вследствие чего образуется фимоз. На внутренней поверхности крайней плоти, покрытой слизистой оболочкой, изъязвление и затвердение бывают значительными. Однако иногда шанкр захватывает большую поверхность, отличается уплотнением, затрудняет оттягивание крайней плоти и способствует образованию фимоза и парафимоза.

На коже полового члена и мошонки шанкр правильной округлой формы с грязно-кровянистым отделяемым, легко ссыхающимся и превращающимся в корку, под которой обнажается ярко-красная, желтая или серо-желтая поверхность изъязвления. Затвердение незначительное.

В лобковой области волосы задерживают секрет и облегчают формирование очень толстой корки; поверхность под ней бывает покрыта грануляциями, что может способствовать образованию приподнятого шанкра (*ulcus elevatum*).

У женщин шанкр на большой половой губе обладает типичной формой; изъязвление овальное по направлению длинной оси губ; поверхность дна ярко-красная, приподнята над кожей (*ulcus elevatum*) (рис. 1). Значительное затвердение

иногда захватывает и губу. На малой губе шанкр неглубокий, но с заметным затвердением, дно ярко-красное, покрыто желтоватыми или сероватыми некротическими массами, часто находят шанкры-отпечатки на противоположной стороне. На клиторе и его уздечке шанкры бывают преимущественно изъязвленными с незначительным затвердением, хотя не исключена и хрящевая плотность. Сами шанкры иногда захватывают весь клитор, его уздечку и соседние места. У отверстия мочеиспускательного канала шанкры обладают значительным затвердением и медленно заживают. Часто наружное отверстие опухшее, зияющее, красное и кровоточащее. У входа во влагалище шанкры чаще всего сидят на обрывках девственной плевы, отличаются плотностью, имеют форму щели. На нижней спайке и в ладьевидной ямке шанкры характеризуются преимущественно неправильной формой, серо-желтым налетом и незначительным затвердением. Во влагалище шанкры наблюдаются редко, обычно в виде круглого изъязвления со слабо выраженным уплотнением. На шейке матки шанкры встречаются относительно часто, сидят либо посередине шейки, либо на наружной поверхности губы. В первом случае они находятся у самого зева, занимая одну либо обе губы; во втором – чаще на нижней губе. Этому способствует мацерация нижней губы шейки матки выделениями из зева, облегчающая проникновение бледной трепонемы. Считают, что появление шанкра на верхней губе шейки матки (очень редкая локализация) может произойти при непосредственном ее соприкосновении с шанкром или мацерированной папулезной сыпью, локализующихся на половом члене. Иногда шанкр располагается в полости шейки матки. Поверхность его гладкая, серо-сального цвета. Шанкр не имеет четких краев, сливаясь с окружающими тканями. Контуры его очерчены пурпурным венчиком.

Рис. 1. Эрозивные твердые шанкры.

Частота локализации шанкров в той или иной половой области у женщин

1-е место по частоте занимают шанкры больших губ, 2-е – малых губ, 3-е – задней спайки, 4-е – на шейке матки, 5-е – в области клитора, входа во влагалище, отверстия мочеиспускательного канала, 6-е – передней спайки, 7-е – влагалища.

То, что шанкр влагалища – редкое явление, поразительный на первый взгляд факт. Ведь, судя по его форме, протяжению, функции, здесь должна быть его частая локализация. Влагалище представляет цилиндрическую трубку, суженную кпереди и расширенную позади, т.е. имеет форму воронки, в которой должна застаиваться жидкость. На всем протяжении во влагалище много складок, т.е. большая поверхность соприкосновения. Влагалище при половом акте охватывает *penis* и приходит в это время в соприкосновение с теми частями, на которых у мужчин гнездится инфекция. Многие спорили о причинах редкой локализации шанкра в этой области. Объясняли то расслабленным состоянием влагалищных стенок, оберегающим от травматических поражений, то толщиной и плотностью эпителиального покрова слизистой оболочки, то влиянием кислого секрета влагалища, но вопрос остается пока неразрешенным.

Внеполовые (экстрагенитальные) и биполярные твердые шанкры

Шанкры могут встречаться на грудных железах у женщин и располагаться в бороздке, отделяющей сосок от околососкового кружка (в виде трещины), реже – на самом соске или околососковом кружке, еще реже – на выпуклых частях грудной железы. Шанкр отличается затвердением и при раздражении болезненностью.

На губах шанкр чаще одиночный (рис. 2). В углах рта – в виде трещины.

Рис. 2. Экстрагенитальный язвенный твердый шанкр.

Шанкр языка чаще располагается на дорсальной поверхности, в виде ссадины круглой или овальной формы, цвет красный, поверхность гладкая, есть затвердение. Шанкр десен локализуется у шейки зубов, имеет серповидную форму, красный цвет и гладкую поверхность. Шанкр твердого, мягкого нёба и нёбных дужек не имеет характерных особенностей. Шанкр миндалин отличается болезненностью, эрозивный имеет опаловый цвет и уплотнение; язвенный – темно-коричневое или грязно-серое дно. Миндалина опухает. Шанкры головы, туловища и конечностей отличаются большой величиной и иногда быва-

ют множественными. За исключением шанкров пальцев и заднего прохода, они не имеют характерных особенностей. Шанкр глаза располагается на веке, ресничном крае, конъюнктиве. Шанкр на пальцах обычно носит язвенный характер и при расположении около ногтя – форму полулуния или подковы, а на боковой поверхности пальца по форме напоминает боб. Шанкр заднего прохода чаще встречается у женщин и у мужчин-гомосексуалистов. Шанкр вокруг ануса представляет собой разновидность кожного шанкра, поэтому от него не отличается, принимая иногда вид «сборчатого» или шанкра в виде трещины. Складки на его поверхности располагаются в виде лучей, сходящихся к заднему проходу. Они гипертрофированы и, если их раздвинуть, имеют форму валиков. Шанкр прямой кишки проявляется болью до и после дефекации. Обычно он округлой формы и розового цвета. Шанкр ануса, располагаясь на слизистой оболочке, имеет форму сборчатого в виде кисета или листов книги: если его растягивать – раскрывается, затем спадается. Течение его продолжительное, в связи с загрязнением фекалиями становится болезненным.

Следует отметить трудности и несвоевременность диагностики экстрагенитальных шанкров, ошибки, допускаемые врачами любой специальности. В прошлые годы подобные случаи были редкостью и оставались в памяти надолго. В последнее же время в связи с ростом заболеваемости сифилисом число больных с экстрагенитальными шанкрами, в том числе и биполярными, явно увеличилось.

Атипичные шанкры

Шанкр-панариций. Описан впервые Турниолем. Это настоящий панариций по всем своим симптомам: по шаровидному вздутию пальца, по красноте покровов, по болезненности и остальным признакам. Палец на уровне III фаланги, а нередко и II фаланги сильно припухает. При локализации на II фаланге припухлость имеет вид сосиски, при переходе на III фалангу приобретает луковичную форму. Палец резко инфильтрирован, имеет твердую консистенцию и темно-красный цвет. Боли бьющие, стреляющие, усиливающиеся при дотрагивании. На верхушке пальца шанкр в виде неправильного изъязвления: это углубленная, извилистая, с изгрызанными краями язва, с дном сероватого или красноватого цвета, воспаленная поверхность иногда усеяна фокусами некроза.

Шанкр-амигдалит (ангинозный). Миндалина припухшая, красная, плотная. Опухоль доходит до средней линии горла. Боль выражена, иногда есть гнусавость. Бывают недомогание, разбитость, лихорадка. Эти симптомы умеренны и держатся недолго. Опорные пункты для установления диагноза: одностороннее увеличение миндалины, ее незначительная плотность, отсутствие разлитой красноты, подчелюстной лимфаденит.

Индуративный отек чаще бывает у женщин. Локализуется в области клитора, больших и малых половых губ; у мужчин – в области препуциального мешка и мошонки. У женщин может быть принят за бартолинит, у мужчин – за фимоз, но отличается резким уплотнением тканей, отсутствием ямки при надавливании пальцем, болезненности, выделений из препуциального мешка.

Гистопатология первичной сифиломы

Гистопатологическое строение первичной сифиломы характеризуется воспалением сосудистых оболочек (эндо-, мезо- и периартериит, флебит, лимфангиит) и отложением вокруг сосудов сосочкового и сетчатого слоев инфильтрата, состоящего из плазматических клеток и большого числа лимфоцитов, эндотелиальных клеток, эритроцитов, частично распавшихся и изредка гигантских и эпителиоидных клеток. Вследствие давления инфильтрата на стенки просвет некоторых сосудов суживается, образуются тромбы. В нервных волокнах появляются утолщения. Наступающие дистрофические явления приводят к отторжению клеток эпидермиса (эрозивный шанкр), а иногда и соединительной ткани (язвенный). В эпидермисе под влиянием раздражающего действия эндо- и экзотоксинов усиливаются процессы размножения клеток при вакуольном перерождении и частичной их гибели, что ведет к эрозии.

Лимфаденит

Первичная сифилитическая инфекция слагается, как уже указывалось, из описанного шанкра и из так называемой «иррадиации шанкра в лимфатическую систему» на том именно ее участке, который состоит в анатомической связи с шанкром – региональный лимфаденит.

Возможны следующие варианты вовлечения в процесс лимфатических узлов при локализации шанкра на половом члене: а) регионарный лимфаденит может быть в этом случае простым или двусторонним, т.е. развивается либо исключительно в паховых железах одной стороны, либо на обеих сторонах; б) в огромном большинстве случаев лимфаденит бывает двусторонним, даже в том случае, когда существует одиночный шанкр на одной стороне; это находит объяснение в существовании анастомозов и перекрещивании лимфатических сосудов по средней линии; в) если же лимфаденит появляется с одной стороны, то обыкновенно бывает соименным с шанкром; в исключительных случаях – перекрестным; г) наконец, если двусторонние паховые лимфатические узлы развиваются при одиночном и боковом шанкре, то тогда соименный лимфаденит выражен сильнее, но не исключено, что перекрестный крупнее.

Регионарный лимфаденит клинически обнаруживается чаще всего в последние дни 1-й недели, следующей за шанкром, или в первые дни 2-й недели (через 7-10 дней). Он характеризуется тем, что достигает умеренного развития, не имеет воспалительного характера, холодный и безболезненный, железы плотноэластические, чаще всего поражаются многие железы, аденопатия развивается медленно и самопроизвольно раз-

решается. Лимфаденит бывает размером с орешек, маслину, реже – с орех. Если сравнить его с аденитами у больных раком, мягким шанкром или при воспалении (до яйца), то становится понятным, что у больных сифилисом он умеренный.

Лимфаденит представляет не воспаление, а застойное припухание желез. Этот признак клинически проявляется так: покровы на поверхности бубона сохраняют нормальный цвет, нормальную температуру тела, при этом болезненность отсутствует на всех этапах его существования, характер поражения изолированный, имеется подвижность измененной железы. Если в процесс вовлекаются несколько желез, то они прощупываются также изолированно в виде четок. Железа тверда, ее нельзя сдавить, палец не проникает вглубь при надавливании, железа оказывает сопротивление. Рикор метко заметил по этому поводу: «Этот бубон так тверд, как если бы индурация шанкра перешла в железу». Поражение желез чаще бывает множественным – от 2 до 6 и более. Они составляют, по удачному выражению Рикора, так называемую плеяду или кучку, как теперь называют «плеяду Рикора». Их можно пересчитать, подвигать. Как отмечал Рикор, не все они одного размера. Есть железа, превышающая остальные по размерам, – главная или анатомическая железа, т.к. она собирает большинство лимфатических сосудов, идущих от этой части покрова.

При анализе указанных признаков становится понятно, что при сифилисе происходит увеличение лимфатических узлов не за счет воспаления, а за счет пролиферации лимфоидной ткани и гиперплазии антителообразующих плазматических клеток. Следовательно, термин «лимфаденит» не отражает сущности изменений в лимфатических узлах. На самом деле происходит лимфаденоз (вспомним, что бледные трепонемы в них не уничтожаются, а размножаются). Однако термин укоренился, и мы пользуемся им до настоящего времени.

Достигнув апогея развития, бубон существует в таком виде в течение продолжительного времени, в среднем около 2 мес. Он остается после исчезновения шанкра и сохраняется еще при вторичных проявлениях сифилиса. Затем начинает медленно разрешаться: пораженные железы уменьшаются в объеме, теряют плотность, возвращаются в свои нормальные пределы. Регионарный лимфаденит исчезает таким же образом, каким и возник; при этом он все время остается безболезненным, невоспаленным, неощутимым для больного.

Разновидности регионарного лимфаденита: иногда он едва прощупывается, представляя собой один узел величиной с маленькую сливу; реже он заметен на глаз, например, при величине с крупный грецкий орех; при этом нет корреляции между величиной шанкра и лимфаденита. «Лимфаденит никогда не нагнаивается» – писал Рикор. Однако в редких случаях он приобретает характер воспалительного аденита, чаще в результате раздражения шанкра мочой либо при сочетании сифилиса с уретритом, баланопоститом, вульвитом. При локализации шанкра на губах и в полости рта аденит чаще воспалительный, возможно, за счет присоединения вторичной инфекции. Обусловленное ею воспаление проходит, если применить элементарные меры личной гигиены. Если же произошло нагноение лимфаденита, то, в отличие от нагноения другой природы, сифилитический процесс заживает, не распространяясь ни по поверхности, ни вглубь, и не изъязвляется.

Осложнения твердого шанкра

Решающее значение в возникновении и развитии осложнений твердого шанкра имеет ослабление защитных сил организма, хронические заболевания.

У мужчин шанкр осложняется **фимозом** и **парафимозом**. В первом случае половой член резко краснеет, становится болезненным, увеличенным за счет отека крайней плоти, приобретает колбовидную форму. Крайняя плоть не заворачивается за головку члена, отверстие препуциального мешка становится узким, и из него выделяется жидкий или сливкообразный гной. В одних случаях вздутие не обнаруживает признаков инфильтрации, бывает мягким, в этом случае можно прощупать уплотнение шанкра. В другом случае развивается разлитая плотность в виде скорлупы, которую сравнивают с полым резиновым шаром. При надавливании в таком случае отмечаются треск и выделение гноя с пузырями.

Парафимоз (удавка). Головка полового члена остается обнаженной и сдавлена кольцом отечной и воспаленной крайней плоти на границе разбухшей и синюшной венечной борозды.

У ослабленных лиц, а также в запущенных случаях наблюдаются **гангренизация** и **фагеденизация** твердого шанкра. При гангренизации твердый шанкр подвергается некротическому распаду, что клинически выражается в образовании струпа грязно-серого, бурого или даже черного цвета, после отторжения которого образуется той или иной глубины дефект. Фагеденизация характеризуется повторными вспышками гангренизации, захватывающими всю область твердого шанкра и в глубину и в ширину, а также окружающие ткани. Явления фагеденизации могут протекать и без образования струпа. В этих случаях образуется красного цвета сочная язва, окруженная воспалительным венчиком и выделяющая сукровичную жидкость. Язва захватывает все новые и новые участки ткани. Обширные некрозы могут повлечь за собой отторжение части или даже всего пораженного участка. При этом боли отсутствуют.

Дифференциальная диагностика твердого шанкра

1. **Мягкий шанкр**. Их всегда несколько, иногда сливаются, имеют мягкое дно. Могут возникать шанкры-миксты (*ulcus mixtum*), в этом случае постановка диагноза затруднена, так как присутствуют черты обоих заболеваний. В настоящее время шанкры-миксты практически не встречаются.

2. **Чесоточная эктима**. При локализации на половом члене представляет точную копию шанкра. Характеризуется одной или 2-4 корочками округлых очертаний, величиной с чечевицу, тонких, темно-бурого цвета, иногда почти черного. При снятии их наблюдается легкое изъязвление с ровным гладким дном и сукровичным отделяемым. Иногда в основании язв может даже возникать листовидное уплотнение. Диагностика чесотки в таком случае основывается на зуде, высыпаниях в других местах, отсутствии лимфаденита и уплотнения.

3. **Острая язва вульвы** (*ulcus vulvae acutum*). Описана Чапиным и Липшютцом у девушек, молодых нерожавших женщин, не связана с половой жизнью, но бывает и у замужних женщин зрелого возраста. Болезнь протекает остро, быстро развивается, часто сопровождается высокой температурой тела. Течение доброкачественное, длительностью до 2-6 нед. Язвы заживают рубцом. Наиболее частая локализация – внутренняя поверхность малых, реже больших половых губ, промежность, задний проход. Различают три клинические формы острой язвы вульвы: гангренозную, венерическую, милиарную.

4. **Дифтерийные язвы**. Редкое явление, чаще возникают у женщин и у детей. Протекают с высокой температурой тела и общими симптомами. Язвы имеют неровные, слегка подрытые края, неправильные очертания, плоскую поверхность, покрытую серовато-желтым налетом, по исчезновении которого они покрываются грануляциями. Окружающие язву ткани гиперемированы, отечны. Паховые лимфатические узлы увеличены, болезненны.

5. **Фурункул**. В отличие от твердого шанкра характеризуется резкой болезненностью, выраженным воспалением, некротическим стержнем, гнойным отделяемым.

6. **Эритроплазия Кейра**. Очаг имеет четкие границы, ярко-красную бархатистую или блестящую поверхность, склонность к прогрессированию.

7. **Болезнь Педжета** – внутрипротоковый рак молочной железы, локализуется на груди. Представляет собой плотную эрозию с резкими краями, без воспаления в окружности. Язва имеет блестящую поверхность, ярко-красный цвет, приподнята над уровнем кожи. Типичен втянутый сосок молочной железы.

8. **Туберкулезная язва**. Встречается у лиц, страдающих туберкулезом внутренних органов. Язва характеризуется изъеденными, подрытыми краями, болезненностью. Дно мягкое, кровоточит при дотрагивании. В окружности язвы мелкие желтоватые узелки или язвочки. Течение длительное.

9. **Болезнь Боровского**. При локализации, например, на губе может служить поводом для диагностической ошибки вследствие сходства с твердым шанкром. Однако при этом заболевании в язве отсутствует уплотнение в основании, нет специфического бубона, прощупываются тяжи – лимфангииты, обнаруживаются тельца Боровского.

10. **Трихомонадные язвы и эрозии**. Обычно встречаются у женщин. Они не имеют уплотнения, болезненны, очертания неопределенные.

11. **Гонококковые язвы**. Края неровные, гнойные дно, обычно множественные и болезненные. В диагностике имеет значение обнаружение гонококков Нейссера.

12. **Шанкриформная пиодермия**. Название дано Гофманом в 1934 году вследствие сходства с шанкром. Локализуется в области губ, век, половых органов. Проявляется эрозией или язвой диаметром от 1,5 до 2 см, округлых или овальных очертаний, с дном, покрытым гнойным отделяемым. В толще определяется плотный инфильтрат, который в отличие от твердого шанкра выходит за пределы очертания язвы. В окружности язвы иногда есть воспалительные явления, язва часто болезненна. Регионарные лимфатические узлы могут быть увеличенными, плотными, подвижными, часто безболезненными.

13. **Генитальный герпес**. В отличие от шанкра имеет мягкое основание, без уплотнения, полициклические очертания. Эрозиям предшествуют мелкие пузырьки, сопровождающиеся зудом, жжением, болью. Эрозии поверхностные, имеют часто милиарный характер. Эпителизация через 7-10 дней.

Лечение

Специфическое лечение проводят согласно приказу МЗ РФ № 327 от 25 июля 2003 г. «Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис».

При этом используют:

- дюрантные препараты: бензатина бензилпенициллин: Бициллин-1, Бициллин-5;
- препараты средней дюрантности: бензилпенициллина новокаиновая соль;
- бензилпенициллина натриевая соль.

В заключение важно отметить особенности течения первичного периода сифилиса на современном этапе.

1. В прошлые десятилетия в 80 % случаев первичная сифилома была представлена эрозией и только в 20 % случаев – язвой. В настоящее время частота язвенных форм достигает 40-50 %.

2. Не всегда отмечается выраженное уплотнение в основании шанкра, чаще оно бывает не хрящевидным, а листовидным.

3. Чаще стали встречаться множественные (2-3) и осложненные шанкры.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Асхаков, М. С. Экстрагенитальная первичная сифилома у ребенка при бытовом заражении сифилисом / М. С. Асхаков, А. В. Одинец // Вестник молодого ученого. – 2015. – Т. 8. – № 1. – С. 31-34.
2. Об утверждении протокола ведения больных «Сифилис»: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 июля 2003 г. № 327. – М., 2003. – 160 с.
3. Фурнье, А. Руководство к патологіи и терапіи сифилиса / А. Фурнье // Пер. с фр.

С. Б. Орчъкина. – СПб., 1899. – 1336 с.
4. Чеботарев, В. В. Сифилис: монография / В. В. Чеботарев. – Ставрополь: Из-во ООО «Седьмое небо», 2012. – 444 с.
5. Чеботарев, В. В. Сифилис: была ли предсказуема ситуация? / В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева, М. С. Асхаков // International medical scientific journal «MEDICUS», 2015. – № 1. – Вып. 1. – Р. 12-14.
6. Чеботарев, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков // Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с.

ПЕРВИЧНЫЙ ПЕРИОД СИФИЛИСА (SYPHILIS PRIMARIA)

М. С. АСХАКОВ, В. В. ЧЕБОТАРЁВ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены современные аспекты течения первичного периода сифилиса. Подробно описаны дифференциальная диагностика, атипичные формы и осложнения твердого шанкра.

Ключевые слова: первичный период сифилиса, твердый шанкр, дифференциальная диагностика, фимоз, парафимоз

PRIMARY PERIOD OF SYPHILIS (SYPHILIS PRIMARIA)

M. S. ASKHAKOV, V. V. CHEBOTARYOV
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents the modern aspects of the flow of the primary period of syphilis. Detailed description of the differential diagnosis of atypical forms and complications of chancre is given.

Key words: primary period of syphilis, chancre, differential diagnosis, phimosis, paraphimosis

Важнейшей задачей медицинского врачебного образования является формирование клинического мышления. Методики «обучения» клиническому мышлению не существует в принципе, ибо это процесс творческий. Однако присутствует определённый круг вопросов, решение которых всегда служит ориентиром на пути решения сложных диагностических и лечебных проблем. Это в первую очередь тщательный, системный анализ клинической ситуации, при котором учитывается весь континуум болезни: от самых ранних, едва уловимых признаков до результатов современных высокотехнологичных методов обследования больного.

Начиная с этого номера, редколлегия открывает рубрику, посвященную обсуждению обычных на первый взгляд клинических случаев, при которых последовательный и углубленный анализ ситуации позволяет порой решать непростые диагностические задачи.

При изучении наук примеры полезнее правил
И. Ньютон

УДК 616.127-005.8: 362.12

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, КОТОРЫЙ РАЗВИЛСЯ ПОСЛЕ ТЯЖЁЛОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА У ЖЕНЩИНЫ С НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ СОСУДИСТОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ, БОЛЕЮЩЕЙ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ И С ДЕТСТВА КАШЛЯЮЩЕЙ

А. В. Ягода

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

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: (8652) 295309;
e-mail: alexander.yagoda@mail.com

Установление причинно-следственных связей в медицине зачастую имеет определяющее значение в ходе диагностического поиска.

За примерами далеко ходить не надо. Наша больная М. в возрасте 59 лет заболела инфар-

ктом миокарда, который проявился типичным болевым синдромом с болью «сжимающего» типа загрудинной локализации, распространявшейся на обе нижние челюсти и делавшей невозможным открывание рта из-за мышечного спазма.

По представлению американского кардиолога Поля Уайта (из его классической книги «Ключи к диагностике и лечению болезней сердца») «Полезным ключом к диагнозу грудной жабы является жест больного, указывающий на локализацию боли: практически больной никогда не показывает место боли пальцем, а помещает ладонь или даже две ладони на переднюю поверхность грудной клетки. Ладонь в случае грудной жабы обычно кладётся на грудину; если же ладонь помещается на левую половину груди, то более вероятным ответом на вопрос о причине боли будет нейроциркуляторная астения», а также «Иррадиация загрудинной боли в челюсти или зубы решительно говорит в пользу её интерпретации как грудной жабы».

Таким образом, описывая свои ощущения в день болевого приступа, М. фактически повторила сказанное в книге, положив для убедительности ладонь на грудину и сжав её при этом в кулак. Студенты слушали и смотрели с напряжённым вниманием, чувствовался дефицит живого контакта с больными: обсуждение болезней на терапевтических кафедрах нередко проводится с акцентом на инструментальные методы, диагностическая ценность которых неоспоримо высока, но только в комплексе с опросом и физикальным обследованием. В этом плане не могу в последний раз не процитировать классика: «Для правильной постановки вопроса или распутывания сложного клубка проблем, связанных с болью, требуется много времени при первом обследовании больного, и это умело потраченное время может избавить от неопределённости в течение недель и месяцев, большого числа ненужных исследований ... а также бесполезной терапии».

Это положение относится не только к кардиологии и, понятно, не только к боли. Ориентироваться при обучении студентов на приоритет инструментальных методов неразумно, так как более $^2/_3$ населения страны проживает вдали от их шаговой доступности, но даже те наши сограждане, которые могут себе позволить выполнить коронарографию или, допустим, мультиспиральную компьютерную томографию по пустячному поводу, обязаны в большинстве случаев получить «добро» от специалиста, который (если он профессионал, а не «чего изволите») должен оценить необходимость обследования и сопоставить аргументы «за» и возможные негативные события, стоящие «за спиной» каждого серьёзного диагностического метода, не прощающего дилетантизм в принятии решений.

Случился болевой приступ аккурат перед новым годом – 30 декабря, боль продолжалась несколько часов, то притихая, то появляясь вновь, в один из периодов облегчённой боли М. даже пошла на работу, но вскоре всё же оказалась в больнице, где был поставлен диагноз острого коронарного синдрома с подъёмом сегмента ST и проведён тромболизис с использованием препарата актилизе (алтеплазы), после чего больная была транспортирована в краевой сосудистый центр. На вопрос о самочувствии до приступа сердечной боли я получил стандартный ответ, что «всё было хорошо» вплоть до 30 декабря. Тогда я использовал *метод временно́й конкретизации событий*, который редко меня подводил. Я спросил у М., как она себя чувствовала 29 декабря, 28 декабря, 26 декабря? М. вспомнила, что 29 и 28 декабря у неё появилась ранее отсутствовавшая одышка при подъёме на 3-й этаж (место её работы по уборке помещений), а с середины месяца – числа с 15-16 декабря (тут больная оценила приём и начала мне помогать) заметила повышенную утомляемость, потливость. При ретроспективе событий стало понятно, что и повышенная утомляемость, и одышка были обусловлены развивающейся недостаточностью уже к тому времени критически ишемизированного сердца.

При анализе электрокардиограммы я отметил наличие признаков перенесенного задне (нижне)-бокового инфаркта миокарда в виде зубца QS в отведениях III и aVF, явно патологического (глубокого) q в отведении II и отчётливо широких и глубоких q в отведениях V_5 и V_6. Коронароангиография показала наличие правого типа венечного кровообращения, 40-50-процентный стеноз проксимального отдела передней нисходящей артерии (отнюдь не критический) и ожидаемую окклюзию левой огибающей артерии, которая, надо полагать, определяла у нашей пациентки кровоснабжение нижне-боковой стенки левого желудочка. Всё сходилось. Всё было логично и, вероятно, не представляло бы особого клинического интереса (таких больных в сосудистом центре очень много), если бы не «находка» при выполнении эхокардиографического исследования.

Помимо ожидаемого в таких случаях гипокинеза участка миокарда левого желудочка, соответствующего зоне инфаркта на электрокардиограмме и области кровоснабжения окклюзированной огибающей ветви коронарной артерии, было обнаружено присутствие мелких «вегетаций» различной плотности (что означает различную степень их организации, давности появления: от «старых», фиброзированных, плотных до малоэхогенных, «мягких» и, скорее всего поэтому, относительно свежих). Вегетации локализовались на створках митрального, трикуспидального, а также (в меньшей степени) аортального клапанов; определялась умеренной степени недостаточность предсердно-желудочковых клапанов. Это был факт неожиданный и требующий осмысления.

Будучи пенсионером, наша больная подрабатывала уборщицей в офисе – «удел» работников

многих весьма престижных в прошлом профессий, которые не могут составить конкуренцию молодым кадрам. Больная время от времени влажно покашливала, но на вопрос о курении (в прошлом или настоящем) ответила отрицательно, чему я вполне поверил, учитывая внешность М.: ухоженность, ясные живые глаза и свободную речь.

При повторном опросе была получена информация о том, что кашель – это с молодых лет, почти с детства, состояние привычное, хотя в последние годы кашель стал периодически усиливаться, количество мокроты увеличиваться и сопровождаться повышением температуры обычно до уровня низкого субфебрилитета, что вынуждало М. осуществлять короткий курсовой приём антибиотиков, после которого всё возвращалось к обычному состоянию. Помимо этого, около 1,5-2 лет назад умерла родная сестра М., за которой та долго ухаживала. Смерть сестры, хоть и ожидаемая, была для М. потрясением, переживала она это событие тяжело и долго.

Посмотрев мельком на пальцы больной – нет ли «часовых стёкол» и «барабанных палочек», характеризующих в числе ряда причин эмфизему, длительно текущий гнойный процесс (включая бронхоэктазы, инфекционный эндокардит), я не увидел не малейших признаков этих «пальцевых» симптомов, но не удивился, так как гнойные бронхиты, бронхоэктазы встречаются часто, а «палочки и стёкла» – редко, что свидетельствует о факультативности признака, скорее всего обусловленной, как мы привыкли говорить, индивидуальными (а по сути генетически детерминированными) особенностями человека.

Так, вместо одного вопроса: почему у совсем ещё не старой женщины вдруг развился инфаркт миокарда – мы получили целых два, второй из которых: почему возник инфекционный эндокардит, а также, почему больная кашляет, если не курит и не работала на вредном производстве и существует ли между всем этим какая-либо связь?

Почему, почему... Так всю жизнь.

Но по порядку.

Совместными усилиями (это был вопрос одной из присутствующих при обсуждении студенток) уточнили наличие неблагоприятного семейного анамнеза. Отец М. в возрасте 50 лет перенёс инфаркт миокарда, от последствий которого умер. Сестра, за которой М. ухаживала, в 55-летнем возрасте заболела инсультом. Мама также умерла, перенеся нарушение мозгового кровообращения (правда, в возрасте уже после 70 лет).

Итак, неблагоприятный семейный сосудистый анамнез! Четыре члена одной семьи, в двух поколениях! Генетика? Возможно, но гены тромбофилии не исследованы. По нашим наблюдениям, в подобных случаях можно ожидать носительство генетических полиморфизмов по одному, а часто – по нескольким комплексам генов: ответственных за свёртывающую систему, систему фибринолиза, тромбоцитарное звено и метаболизм фолиевой кислоты и витамина B_{12}. При наличии у М. небольшой гипертриглицеридемии как условия формирования атеросклеротической бляшки патогенетический круг сосудистого поражения, приводящий в конце концов к сосудистому поражению, замыкается. Разрыв, расщепление, изъязвление фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки в любом поражённом сосуде нередко происходит в результате присутствия воспалительного процесса. Любого. Даже острого, транзиторного. А у М. явно давний (несколько месяцев?) воспалительный процесс на клапанах сердца – инфекционный эндокардит. При этом уровень С-реактивного белка увеличен почти в 20 раз, СОЭ достигает 40 мм/ч.

Ещё проблема – кашель. Напоминаю: с молодых лет. Обращаю внимание: без явных на то причин. Такие «кашли» имеют причиной либо аномалию строения бронхов (врождённую, как правило: например, гипоплазию, бронхоэктазы), либо одну из известных генетических болезней. Я таких болезней знаю две (наверняка, их больше, даже из числа уже известных). Это муковисцидоз и недостаточность альфа$_1$-антитрипсина.

Относительно аномалий строения бронхов вопрос решается методом бронхографии, методом бронхоскопии либо применением комбинации этих методик.

Что касается названных генетических болезней. Было бы ошибкой полагать, что все генетические болезни проявляют себя с детства, а к периоду взрослости (если, конечно, больные доживают) болезнь становится очевидной. Это больше соответствует случаям гомозиготного носительства патологического гена. У гетерозиготных носителей, число которых в популяции не подлежит оценке, многое зависит от выраженности обусловленного генетической аномалией дефекта или дефицита чего-либо (к примеру, дефицита альфа$_1$-антитрипсина или нарушения процессинга белка – регулятора мембранной проводимости). В отдельных случаях с минимальным дефектом человек может прожить полноценную в смысле здоровья жизнь, не ведая о болезни. Однако при наличии какого-либо триггерного фактора (для лёгких это может быть табачный дым, угольная пыль и т.д.) латентный дефект может получить развитие и сформировать, скажем так, избыточный ответ на внешнее воздействие: вероятно, поэтому не у всех курильщиков развивается тяжелая бронхиальная обструкция, не все трубачи болеют эмфиземой и не все шахтёры – силикозом.

В этом плане у М. имеется «диагностическая перспектива» путём выявления таких признаков как повышение концентрации хлора в поте при муковисцидозе и сниженный уровень белка острой фазы воспаления антитрипсина у больных с недостаточностью соответствующего гли-

копротеида а также оценки полиморфизмов соответствующих (причинных) генов.

Как бы то ни было, но синдром лёгочной обструкции у М. с возрастом и присоединением инфекции стал «вести себя» более агрессивно, а после периода вероятного иммунодефицитного состояния, связанного с тяжёлыми переживаниями по поводу болезни и смерти близкого человека, получил дополнительный толчок, возможно, в форме эпизодов транзиторной бактериемии, которые могли вызвать инфекционный процесс на клапанах сердца.

Активизация инфекции в любой форме (лёгочной, клапанной) способна реализоваться в качестве того самого воспалительного процесса, который дестабилизировал уже имеющуюся атеросклеротическую бляшку в коронарном сосуде у М. и вызывал сосудистую катастрофу.

Такие рассуждения иногда помогают понять причинно-следственные связи в ходе любой болезни и определить дополнительные мишени для лечебных воздействий.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА, КОТОРЫЙ РАЗВИЛСЯ ПОСЛЕ ТЯЖЁЛОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА У ЖЕНЩИНЫ С НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ СОСУДИСТОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬЮ, БОЛЕЮЩЕЙ ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ И С ДЕТСТВА КАШЛЯЮЩЕЙ

А. В. ЯГОДА
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

CLINICAL CASE OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, WHICH DEVELOPED AFTER HARD EMOTIONAL STRESS AT WOMAN WITH UNFAVORABLE CARDIOVASCULAR HEREDITY SUFFERING FROM INFECTIOUS ENDOCARDITIS, AND COUGHING SINCE CHILDHOOD

A. V. YAGODA
Stavropol State Medical University, Stavropol

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ

КЕССАЕВА И. К.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия выполнена в ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор З. Д. Калоева.

Дата защиты: 30.06.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – повышение эффективности диагностики острых кишечных инфекций у детей на основании определения фекального биомаркера «кальпротектин».

Представлены данные о распространенности острых кишечных инфекций в регионе Северная Осетия-Алания в сопоставлении с другим регионом (Ставропольский край) и Россией. В республике Северная Осетия-Алания показаны особенности современной клинико-эпидемиологической картины острых кишечных инфекций у детей разных возрастных групп. Исследовано содержание фекального кальпротектина у детей с кишечными инфекциями вирусной и бактериальной этиологии в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания. Установлено, что вирусные кишечные инфекции сопровождаются умеренным повышением фекального кальпротектина до 95,3±5,15 мкг/г, бактериальные кишечные инфекции – его существенным увеличением до 513,27±42,19 мкг/г, что может использоваться на ранних этапах диагностического поиска. Выявлено, что содержание фекального кальпротектина зависит от тяжести заболевания и не имеет достоверных различий в зависимости от возраста детей. Показано, что показатели фекального кальпротектина в образцах стула при тяжелой форме бактериальных диарей и развитии гемоколита существенно возрастают и превышают референтные значения более чем в 10 раз. У детей с бактериальными кишечными инфекциями установлена умеренная положительная зависимость уровня фекального кальпротектина от количества дефекаций при отсутствии взаимосвязи со степенью эксикоза. Определена положительная связь умеренной силы показателей фекального кальпротектина и уровня С-реактивного белка,

а также корреляция показателей фекального кальпротектина и количества лейкоцитов в образцах стула при копрологическом исследовании. Выявлено, что уровень чувствительности и специфичности определения фекального кальпротектина у детей с кишечными инфекциями бактериальной этиологии составляет 77,2 % и 96,6 %, что существенно выше аналогичных показателей для С-реактивного белка – 65,9 % и 79,9 % и количества лейкоцитов – 59,1 % и 78,3 %. Показано, что показатели фекального кальпротектина (более 340 мкг/г) имеют более высокую положительную предсказательную ценность (94,4 %) и более высокую отрицательную (85,3 %), чем соответствующие характеристики для С-реактивного белка (74,4 % и 76,9 %) и количества лейкоцитов в образцах стула (66,7 % и 72,3 %).

Выявлена низкая частота верификации острых кишечных инфекций и недооценка роли вирусных диарей у детей в республике Северная Осетия Алания. Современные эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций у детей свидетельствуют об осенне-зимней сезонности в течение вирусных диарей и традиционной летне-осенней сезонности в течение бактериальных диарей. Клиническая картина вирусных и бактериальных острых кишечных инфекций у детей старше года не имеет отличий от классического течения острых диарей у детей. На основании полученных результатов определена важная диагностическая роль фекального кальпротектина при кишечных инфекциях бактериальной этиологии на ранних докультуральных этапах диагностического поиска. Доказано, что показатели фекального кальпротектина могут применяться в качестве критериев тяжести бактериальной диареи. Определение фекального кальпротектина у детей с кишечными инфекциями в первые дни после госпитализации имеет большое практическое значение для совершенствования диагностики кишечных инфекций, повышения эффективности терапии и предупреждения неблагоприятных последствий от не обоснованного применения антибактериальных средств.

СТОЯН М. В.

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ В АКТИВНОМ ПЕРИОДЕ ЦЕЛИАКИИ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия выполнена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: кандидат медицинских наук, доцент Л. Я. Климов.

Дата защиты: 30.06.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – повышение эффективности диагностики, предотвращение формирования задержки физического развития у детей и подростков на основании комплексного анализа клинико-анамнестических и антропометрических показателей в периоде клинической манифестации целиакии.

Выявлены закономерности диагностики целиакии у детей и подростков в Ставропольском крае на протяжении более чем 15 лет. Представлена возрастная и гендерная характеристика детей и подростков с целиакией в Ставропольском крае. Выявлены закономерности в сроках манифестации целиакии у детей и подростков в зависимости от периода диагностики. Проведён анализ длительности латентного периода целиакии в различные годы диагностики. Проанализированы клинико-анамнестические показатели у детей с целиакией в зависимости от наличия у них при рождении задержки внутриутробного развития. Показана взаимосвязь между сроками введения глютенсодержащих продуктов, длительностью грудного вскармливания и возрастом манифестации заболевания. Проведён анализ влияния сезона рождения на частоту и сроки манифестации целиакии. Проведён сравнительный анализ клинических и анамнестических данных у детей и подростков в зависимости от формы целиакии, возраста диагностики и длительности заболевания. Показано, что при длительности заболевания более 2 лет формируется комбинация внекишечных симптомов, что приводит к поздней верификации диагноза. Проведены сопоставления клинико-анамнестических и антропометрических показателей с уровнем антиглиадиновых антител. Выявлены закономерности сроков и степени тяжести дефицита массы тела и задержки роста у детей в зависимости от формы, длительности заболевания и возраста диагностики. Установлено, что поздняя диагностика целиакии приводит к прогрессирующей задержке роста и формированию соматогенного нанизма.

В результате проведённого исследования получены данные о заболеваемости, возрастной и

гендерной структуре детей и подростков с целиакией в Ставропольском крае. Показано, что манифестация целиакии может начаться в любом возрасте, как с типичных гастроинтестинальных симптомов, так и внекишечных проявлений, что наиболее характерно для детей школьного возраста. Представленные особенности клинико-анамнестической картины целиакии в различные возрастные периоды и закономерности задержки показателей физического развития помогут повысить внимание врачей первичного звена в отношении диагностики целиакии. Доминирование в структуре целиакии типичной формы свидетельствует о низкой выявляемости атипичных, стёртых форм заболевания. Повышение эффективности и клинико-лабораторной диагностики целиакии позволит сократить число больных с дефицитом массы тела и задержкой роста неуточнённого генеза. Показана необходимость расширения показаний для проведения серологического скрининга пациентов с задержкой физического развития, моносимптомным течением заболевания, из групп генетического риска. Антиглиадиновые антитела IgA и IgG можно рекомендовать для скрининга целиакии в связи с их высокой доступностью.

ЧЕРНОВА М. С.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.08 – педиатрия выполнена в ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Э. В. Дудникова.

Дата защиты: 30.06.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – прогнозирование особенностей течения хронической гастродуоденальной патологии с учетом генного полиморфизма фактора торможения миграции макрофагов, наличия Helicobacter pylori, состояния вегетативной нервной системы у детей.

Изучено влияние CATT (нетранслируемая область генома фактора торможения миграции макрофагов) – полиморфизма фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, на возможность формирования хронической гастродуоденальной патологии у детей. Выявлены особенности клинических проявлений заболевания в зависимости от полиморфизма фактора, ингибирующего миграцию макрофагов. Определены значения генного полиморфизма фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, предрасполагающие к развитию тяжелых форм гастродуоденальной патологии, инфицированию H. pylori, формированию выраженных морфологических изменений в слизистой оболочке желудка. Разработаны модель прогнозирования возможности развития хронического гастродуоденита, а также модель прогнозирования тяжести течения хронического гастродуоденита у детей.

Полученные в результате исследования данные о влиянии генного полиморфизма фактора, ингибирующего миграцию макрофагов, на формирование хронической гастродуоденальной патологии у детей позволили разработать модель прогнозирования возможности развития хронического гастродуоденита, которая позволяет рассчитать величину риска формирования хронического гастродуоденита в будущем: при полученном значении более 91 необходимо отнести данного ребенка в группу риска по развитию хронического гастродуоденита, с целью подбора оптимальной тактики ведения пациента для предупреждения развития воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (проведение мероприятий по первичной и вторичной профилактике (формирование здорового образа жизни, соблюдение диеты, обследование ближайших родственников на наличие H. pylori)). Созданная с целью выбора оптимальной тактики лечения для предупреждения развития тяжелых осложнений модель прогнозирования тяжести течения хронического гастродуоденита у детей дает возможность расчета предположительного варианта течения у данного пациента в будущем. При предположительно тяжелом течении заболевания необходимо проведение комплекса мер третичной профилактики (проведение курсов противорецидивного лечения, соблюдение этапности лечения, лечебного питания, длительности диспансерного наблюдения, индивидуальный подбор реабилитационных программ и стационар замещающих технологий).

СЕМЕНОВ С. С.

ВЫБОР МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ПОСТНЕКРОТИЧЕСКИХ КИСТ И СВИЩЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.17 – хирургия выполнена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Э. Х. Байчоров.

Дата защиты: 16.09.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – улучшение результатов лечения больных с постнекротическими кистами и свищами поджелудочной железы путем оптимизации выбора методов оперативного и консервативного лечения.

На региональном уровне изучена частота и причины возникновения постнекротических кист и свищей поджелудочной железы. Разработаны алгоритмы диагностических и лечебных мероприятий для ведения пациентов с постнекротическими кистами поджелудочной железы с учетом формы, зрелости, локализации и размеров последних и клинико-соматическим статусом пациентов. Изучена эффективность применения КВЧ (крайне высокочастотной)-терапии в комплексном лечении больных с постнекротическими свищами поджелудочной железы и разработаны показания к их хирургическому лечению. Определено место резекционных методов хирургического лечения постнекротических кист поджелудочной железы. Разработана и предложена для внедрения в клиническую практику оригинальная методика панкреатикогастроанастомоза при панкреатодуоденальной резекции (патент № 2414179 – способ формирования панкреатикогастроанастомоза при панкреатодуоденальной резекции; патент № 2479269 – способ формирования панкреатикогастроанастомоза из просвета желудка при панкреатодуоденальной резекции).

Данные, полученные в результате проведенного диссертационного исследования, позволили прогнозировать вероятность развития осложнений острого панкреатита, образование постнекротических кист и свищей поджелудочной железы, расширить познания практических хирургов о причинах их возникновения, целенаправленно и индивидуализировано подбирать комплекс диагностических мероприятий, время и объем необходимых оперативных вмешательств, предупреждать рецидивный кистофистулогенез. По итогам исследования определены четкие показания к выбору методов диагностики и лечения постнекротических кист и свищей поджелудочной железы. Сформированный алгоритм лечения пациентов с постнекротическими свищами и кистами поджелудочной железы значительно снижает частоту послеоперационных осложнений и рецидивов, сокращает сроки пребывания больных в стационаре, улучшает качество жизни пациентов.

ГЛАДКИХ Л. Н.

КЛИНИЧЕСКОЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.04 – внутренние болезни выполнена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор А. В. Ягода.

Дата защиты: 15.09.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.098.01.

Цель исследования – установить клиническое значение молекул адгезии при дисплазии соединительной ткани для повышения возможностей диагностики и оценки индивидуального риска диспластикозависимых осложнений.

Представлены данные о плазменном содержании L-, E-, P-селектинов, ICAM (молекула межклеточной адгезии)-1, PECAM (тромбоцитарно-эндотелиальная адгезивная молекула)-1, VCAM (сосудистая молекула адгезии)-1 у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Выявлено высокое содержание E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 и низкий уровень PECAM-1, что

характеризует механизмы дисрегуляции соединительнотканного гомеостаза и дополняет существующие представления о патофизиологических проявлениях дисплазии соединительной ткани. Определены особенности дисбаланса адгезивных молекул в зависимости от характера диспластического фенотипа и профиля кардиальных аномалий, а также от наличия ассоциированных с дисплазией соединительной ткани сосудистых проявлений – «гипертонии белого халата», артериальной гипотензии, от присутствия хронических очагов инфекции верхних дыхательных путей. Определены возможности индивидуального прогнозирования прогрессирующего ремоделирования сердца, аритмических осложнений у больных с дисплазией соединительной ткани с использованием пороговых значений Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1. Разработан и научно обоснован алгоритм стратификации пациентов с дисплазией соединительной ткани для ранней диагностики дисбаланса адгезивных молекул и формирования групп больных, подлежащих диспансерному наблюдению.

Разработан оригинальный алгоритм обследования пациентов с дисплазией соединительной ткани, основанный на сочетании клинических признаков с содержанием молекул адгезии в плазме крови. Использование данного алгоритма позволяет на первом этапе осуществлять предварительную (клиническую) оценку возможного дисбаланса адгезивных молекул, выделяя таким образом группы риска сердечно-сосудистых осложнений для выработки индивидуальной стратегии диспансерного наблюдения. С этих позиций классифицируемый диспластический синдром/фенотип может быть использован в качестве скрининг-стратификации высоких уровней Е-селектина и VCAM-1; гемодинамически значимый пролапс митрального клапана, множественные малые аномалии сердца, «гипертония белого халата», артериальная гипотензия – как показатели возможной гиперпродукции ICAM-1; пролапс митрального клапана с диаметром аорты на уровне синусов Вальсальвы ≥2,38 см, хронический тонзиллит – в качестве возможного признака высокого уровня Е-селектина. Доказана целесообразность (при наличии соответствующих клинических данных) последующего определения «пороговых» значений Е-селектина для выделения больных с высокой вероятностью прогрессирования ремоделирования миокарда левого желудочка, увеличения диаметра аорты на уровне синусов Вальсальвы, развития гемодинамически значимого аритмического синдрома. Доказана аналогичная необходимость определения уровня ICAM-1 для диагностики ремоделирования миокарда, дисрегуляции АД и обоснованы показания к определению содержания VCAM-1 в плазме крови для оценки повышенной чувствительности ритма сердца к симпатическим влияниям, возможности возникновения желудочковой экстрасистолии. Результаты исследований могут быть использованы для совершенствования диагностических и профилактических подходов к молодым пациентам с дисплазией соединительной ткани.

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 не менее 5-6 страниц, клинических наблюдений (заметок из практики) – 3–4 страницы, обзоров – 6-8 страниц (без таблиц, рисунков, списка литературы 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 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 также принимаются по электронной почте. 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 14 .04.2015. Формат 60x84 /8. Бумага мелованная. Гарнитура «Pragmatica».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 7,44. Тираж 650 экз. Заказ № 259.

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