№ 4 (15) 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

ГЛАДКИХ НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА
кафедра госпитальной терапии

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 с курсом ДПО

ПЕТРОСЯН ВИКТОРИЯ СУРЕНОВНА
кафедра иностранных языков

САНЕЕВА ГАЛИНА АЛЕКСАНДРОВНА
кафедра эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии

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

СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

ВЕЛИКИЕ ИМЕНА / GREAT NAMES

ОГЮСТЕН НИКОЛЯ ЖИЛЬБЕР 3 AUGUSTIN NICOLAS GILBERT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL RESEARCH

ФТИЗИАТРИЯ / PHTHISIOLOGY

А. Р. АРОЯН
СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ЗА ПЕРИОД С 2001 ПО 2015 ГОДЫ 4

A. R. AROYAN
SOCIAL CHARACTERISTICS AND STRUCTURE OF THE CLINICAL FORMS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN OF PRIMARY SCHOOL AGE DURING THE PERIOD FROM 2001 TO 2015

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ / ENDOCRINOLOGY

В. Г. ОСЕПЬЯНЦ, Г. А. САНЕЕВА, С. М. КАРПОВ, Е. О. ДЕМУРЧЕВА
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕВОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ 7

V. G. OSEPYANTS, G. A. SANEEVA, S. M. KARPOV, E. O. DEMURCHEVA
PREVALENCE AND FACTORS OF PROGRESSION OF DIABETIC POLYNEUROPATHY PAIN FORM

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / INTERNAL DISEASES

И. А. УНАНОВА, Е. И. АНДРЕЕВА
ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ 10

I. A. UNANOVA E. I. ANDREEVA
EFFECT OF OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND FACTORS OF NONSPECIFIC INFLAMMATION ON CLINICAL COURSE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

ОБЗОР / REVIEW

О. В. БОРИСОВА
ТУБЕРКУЛЕЗ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 12

O. V. BORISOVA
TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

А. Д. БОЛАТЧИЕВ, В. А. БАТУРИН
ДЕФЕНЗИНЫ. РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ 17

A. D. BOLATCHIEV, V. A. BATURIN
DEFENSINS. THE ROLE IN HUMAN PATHOLOGY AND APPLICATION PROSPECTS

Е. В. БРОННИКОВА, Н. В. ЧЕБОТАРЁВА, В. В. ЧЕБОТАРЁВ, М. С. АСХАКОВ
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ХИМИЧЕСКИЙ ПИЛИНГ 22

E. V. BRONNIKOVA, N. V. CHEBOTAREVA, V. V. CHEBOTAREV, M. S. ASKHAKOV
THE MODERN VIEW ON CHEMICAL PEELING

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

П. В. КОРОЙ
ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА 29

P. V. KOROY
ULCERATIVE COLITIS IN THE PRACTICE OF CLINICIAN

А. В. РЫБАС
АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ 36

A. V. RYBAS
AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA: CLINICAL LECTURE

Л. В. БОРОДИНА
ПРОТЕИНУРИЯ 41

L. V. BORODINA
PROTEINURIA

М. С. АСХАКОВ
ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС (SYPHILIS CONGENITA) 46

M. S. ASKHAKOV
CONGENITAL SYPHILIS (SYPHILIS CONGENITA)

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ / NOTES FROM PRACTICE

В. Д. УНТЕВСКАЯ
ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕНА-БЕККЕРА У ТРЕХ МАЛЬЧИКОВ. ОПИСАНИЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ 53

V. D. UNTEVSKAYA
PROGRESSIVE DUCHENNE-BECKER MUSCULAR DYSTROPHY IN THREE BOYS. THE DESCRIPTION OF FAMILIAL CASE

Н. А. КУЛИКОВА, Н. Ю. РЫЛОВА, Д. В. КУЛИКОВ
ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ – ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРОВ 55

N. A. KULIKOVA, N. YU. RYLOVA, D. V. KULIKOV
GALLSTONE DISEASE AS A PROBLEM FOR PEDIATRICIANS

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ / NEWS FROM DISSERTATIONAL COUNCILS 59

Огюстен Николя Жильбер, французский врач-терапевт, родился в 1858 году в городе Бизанси в Арденнах (Франция) в крестьянской семье. Еще во время учебы в школе он продемонстрировал блестящие знания и поступил на медицинский факультет Парижского университета, который окончил с отличием в 1880 году. Вся его медицинская карьера (от интерна до профессора) прошла в знаменитой Парижской клинике «Hôtel-Dieu de Paris». В 1902 году О. Жильбер получил звание профессора терапии, в 1905 году – профессора клинической медицины. В 1907 году он стал членом Французской медицинской академии. Умер в 1927 году в Париже.

Блестящий лектор, О. Жильбер пользовался огромным авторитетом среди коллег и студентов. Он был страстным коллекционером предметов искусств, медальонов, автографов, редких книг.

О. Жильбер известен своими работами в области фтизиатрии, пульмонологии, гастроэнтерологии, гематологии. Он детально описал способ пальпации печени методом прощупывания ее края двумя руками, подробно изучал портальную гипертензию, описал пневмонию, обусловленную пситтакозом. Его имя носят два симптома: увеличение диуреза во время голодания и уменьшение диуреза при возобновлении приема пищи при циррозе печени, а также симптом Жильбера-Ано – наличие мелких телеангиэктазий на теле, свидетельствующих о хроническом заболевании печени. Именем О. Жильбера назван колибациллярный сепсис, связанный с генерализованной эшерихиозной инфекцией у новорожденных или ослабленных детей.

В 1900 году в журнале «Bulletin de la Société des médecins des hôpitaux de Paris» в статье «De l'ictère familial. Contribution à l'étude du diabète biliaire» О. Жильбер совместно с П. Лербуйе (P. Lereboullet) описал врожденную доброкачественную негемолитическую желтуху, названную впоследствии его именем. Нарушение обмена билирубина было названо врачами как «семейная холемия». В основе открытия лежало длительное наблюдение за членами одной семьи с интермиттирующей желтухой. Исследователь обратил внимание на периодическое появление желтушного окрашивания склер, слизистых оболочек, кожи разной степени выраженности, которое в ряде случаев сочеталось с нейровегетативными (общая слабость, лабильность настроения, потливость, головные боли) и гастроэнтерологическими жалобами (тошнота, боли в животе, изжога, чувство тяжести в правом подреберье). О. Жильбер предположил, что в развитии заболевания важное значение имеют наследственные и гендерные факторы.

Синдром Жильбера (синдром Жильбера-Лербуйе, синдром Жильбера-Мейленграхта, врождённая гипербилирубинемия) представляет собой врожденную доброкачественную непрямую гипербилирубинемию с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленную недостаточной активностью фермента уридиндифосфат-глюкоронилтрансферазы, который обеспечивает перевод неконъюгированного билирубина в конъюгированный. Ген, ответственный за развитие синдрома, локализован на 2q37 хромосоме. Синдром Жильбера встречается у 2-5 % европейцев, у 3 % азиатов и у 36 % африканцев. Чаще наблюдается у мужчин в возрасте 20-30 лет. Заболевание характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования; частичной недостаточностью уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы; умеренным интермитирующим повышением содержания непрямого билирубина в крови; уменьшением гипербилирубинемии под влиянием фенобарбитала; отсутствием других функциональных или морфологических изменений печени. Желтушность кожи и склер как основной клинический симптом заболевания, может усиливаться при голодании, физической нагрузке, приеме алкоголя, лекарств, а также на фоне сопутствующей инфекции. Синдром Жильбера обычно не требует лечения и не имеет клинических последствий в связи отсутствием негативного влияния на функцию печени.

Главный редактор журнала

УДК 616.24-002.5-036.22-08

СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ЗА ПЕРИОД С 2001 ПО 2015 ГОДЫ

А. Р. Ароян

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Омск

Проблема туберкулеза привлекает внимание различных специалистов в виду своей разносторонности [5, 6, 10]. Современные черты проблемы – это в первую очередь множественная лекарственная устойчивость возбудителя заболевания и ВИЧ-ассоциированный туберкулез [3, 5, 8, 14, 15], что имеет отношение к пациентам любого возраста, включая детей [10, 11]. В условиях снижения заболеваемости туберкулезом происходит уменьшение настороженности в плане туберкулеза, что может привести к позднему выявлению запущенного и генерализованного туберкулеза, в том числе и у детей [1, 2, 7, 9]. В современных условиях важным является включение туберкулеза в дифференциально-диагностический ряд в тех ситуациях, когда ясности при постановке диагноза нет [12]. Знание особенностей социального статуса заболевших туберкулезом детей и представления об изменениях в структуре клинических форм туберкулеза в последние годы будет способствовать совершенствованию выявления и диагностики туберкулеза у детей. По данным разных авторов, туберкулез достаточно часто встречается у детей начального школьного возраста по сравнению с другими возрастными группами периода детства [9, 13]. Раннее выявление и диагностика туберкулеза у организованных детей будет способствовать разобщению контактов и предотвращению дальнейшего распространения инфекции [4].

Цель исследования: выявление изменений в социальной характеристике и структуре клинических форм туберкулеза у детей школьного возраста для совершенствования выявления и диагностики заболевания.

Материал и методы исследования. Ретроспективно проанализирована 306 Карта стационарного больного (Учетная форма 3), проходивших лечение в Казенном учреждении здравоохранения Омской области «Специализированная детская туберкулезная клиническая больница» в период с 2001 по 2015 гг.

Ароян Анна Робертовна, аспирант кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ФГБОУ ВО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава РФ;
тел.: (3812) 404515, e-mail: anna.aroyan@yandex.ru

Больные туберкулезом включены в исследование в соответствие с критериями включения: подтвержденный диагноз активного туберкулеза в соответствии с приказом МЗ РФ № 109 от 21.03.03 г.; возраст от 7 до 11 лет.

Первую группу составили 118 детей, находившихся на лечении в специализированном учреждении в период с 2001 по 2005 гг. Вторая группа состояла из 90 детей, лечившихся в стационаре с 2006 по 2010 гг. Третья группа включала 98 пациентов, госпитализированных в стационар в период с 2011 по 2015 гг.

Выполненная работа не ущемляла права, не подвергала опасности обследованных пациентов и осуществлялась с их информированного предварительного согласия (или согласия опекунов, родителей) на использование медицинской документации в научно-исследовательской работе, на основании приказа Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Работа одобрена локальным этическим комитетом ОмГМУ.

Статистическая обработка и анализ данных проводились на базе пакетов прикладных программ Microsoft Excel, Биостат, Statistica 6.0 (русифицированная версия). В связи с наличием распределения отличного от нормального были применены методы описательной статистики с вычислением непараметрического критерия χ^2. Статистическая значимость результатов выражалась в виде p=0,000, результаты считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Среди больных туберкулезом детей чаще встречались лица, проживающие в сельской местности. Так, в первой группе их было 66,9 %, во второй – 62,2 %, в третьей – 51,0 % (χ^2=5,848; p=0,054). Необходимо отметить, что доля жителей села в группах в динамике уменьшалась, что может косвенно объясняться распространением туберкулеза.

Гендерные различия в исследуемых группах больных отсутствовали. Девочки в первой, второй и третьей группах составляли 54,2 %, 58,9 % и 48,0 % соответственно (χ^2=1,862; p=0,394). Удельный вес мальчиков в первой, второй и третьей группах был равен 45,8 %, 41,1 %, 52,0 % соответственно.

При оценке социального статуса детей младшего школьного возраста в разные временные периоды получены следующие данные. В первой группе больных туберкулезом детей социально-

сохранных семей было 64,6 %, социопатических – 13,3 %, социально-дезадаптированных – 22,1 %. Во второй группе доля социально-сохранных пациентов была несколько ниже (56,5 %), больные из социопатических и социально-дезадаптированных семей составили 11,9 % и 22,6 % соответственно. В третьей группе удельный вес детей, воспитывавшихся в социально-сохранных семьях, достигал 74,7 % (χ^2=3,5; p=0,174), частота пациентов из социопатических и социально-дезадаптированных семей не превышала 7,4 % (χ^2=1,963; p=0,377) и 17,9 % (χ^2=0,772; p=0,680) соответственно. Доля социально сохранных детей в период с 2011 по 2015 гг. несколько увеличилась, что должно настораживать врачей-педиатров при выявлении туберкулеза во избежание пропуска заболевания у ребенка из социально-сохранной семьи.

Неполных семей у детей с туберкулезом было 31,9 %, 28,6 % и 37,9 % в первой, второй и третьей группах соответственно (χ^2=1,843; p=0,398). Следовательно, каждый третий ребенок, больной туберкулезом, рос и воспитывался в неполной семье.

В некоторых семьях родители были лишены родительских прав. В первой группе таких семей было 7,0 %, во второй – 16,7 %, в третьей – 11,6 % (χ^2=4,429; p=0,109). Доля детей с туберкулезом, которых воспитывали опекуны, составила в первой группе 3,5 % случаев, во второй группе 9,5 %, в третьей группе 8,4 % (χ^2=2,249; p=0,197). В некоторых случаях дети являлись воспитанниками детского дома: 3,5 %, 7,1 %, и 3,2 % больных соответственно (χ^2=2,025; p=0,363).

При оценке клинических форм туберкулеза в исследуемых группах были получены следующие результаты. В структуре клинических форм заболевания туберкулез органов дыхания занимал лидирующее место (88,9 %, 92,2 % и 88,8 % детей соответственно (χ^2=0,778; p=0,678). Наиболее часто во всех группах встречался туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВЛУ): 81,9 %, 73,5 % и 69,0 % случаев соответственно (χ^2=4,482; p=0,106). Реже наблюдался первичный туберкулезный комплекс (ПТК): у 18,1 % детей в первой группе, у 22,9 % лиц во второй группе и у 29,9 % больных в третьей группе (χ^2=3,713; p=0,156). Еще реже регистрировались инфильтративный туберкулез легких (ИТЛ), туберкулема легких и плеврит (табл.).

Таблица

Клинические формы туберкулеза у детей от 7 до 11 лет в различные временные периоды с 2001 по 2015 гг.

Клиническая форма туберкулеза	2001-2005 n (%)	2006-2010 n (%)	2011-2015 n (%)	χ^2	p
Туберкулез органов дыхания:	105 (88,9)	83 (92,2)	87 (88,8)	0,778	0,678
МБТ (+)	3 (2,9)	3 (3,6)	4 (4,6)	0,412	0,814
ТВЛУ	86 (81,9)	61 (73,5)	60 (69,0)	4,482	0,106
ПТК	19 (18,1)	19 (22,9)	26 (29,9)	3,713	0,156
ИТЛ	-	1 (1,2)	1 (1,1)	1,246	0,536
Туберкулема	-	1 (1,2)	-	2,322	0,313
Плеврит	-	1 (1,2)	-	2,322	0,313
Внелегочный туберкулез:	10 (8,5)	1 (1,1)	6 (6,1)	**5,365**	**0,068**
МБТ (+)	2 (20,0)	-	4 (66,7)	4,156	0,125
мочеполовой системы	4 (40,0)	1 (100)	6 (100)	**6,491**	**0,039**
периферических лимфоузлов	2 (20,0)	-	-	1,587	0,452
костей и суставов	3 (30,0)	-	-	2,550	0,279
кожи и подкожной клетчатки	-	-	-		
абдоминальный туберкулез	1 (10,0)	-	-	0,744	0,689
Генерализованный туберкулез:	3 (2,5)	6 (6,7)	5 (5,1)	2,081	0,353
менингоэнцефалит	-	-	-		
диссеминированый туберкулез	-	-	-		
врожденный туберкулез	-	-	-		
сочетание туберкулеза органов дыхания и внелегочных локализаций	3 (100)	6 (100)	5 (100)	2,081	0,353
Осложнения туберкулеза органов дыхания	-	-	-		
Всего, n (%)	118 (100)	90 (100)	98 (100)		

Бактериовыделение отмечено у 2,9 %, 3,6 % и 4,6 % пациентов соответственно (χ^2=0,412; p=0,814).

Внелегочный туберкулез встречался в первой группе у 8,5 % детей, во второй – у 1,1 %, в третьей – у 6,1 % лиц. Необходимо отметить, что доля внелегочного туберкулеза в третьей группе за последние пять лет значительно возросла (χ^2=5,365; p=0,068). Бактериовыделение при внелегочных формах туберкулеза в первой группе составило 20,0 %, в третьей – 66,7 % случаев (χ^2=4,156; p=0,125). В первой группе внелегочная

локализация заболевания проявлялась мочеполовым туберкулезом (4 случая), туберкулезом периферических лимфоузлов (2 случая), туберкулезом костей и суставов (3 случая), абдоминальным туберкулезом (1 случай). Во второй группе был только один больной с мочеполовым туберкулезом, тогда как в третьей группе данный диагноз был верифицирован у всех 6 пациентов (χ^2=6,491; p=0,039).

У некоторых детей был диагностирован генерализованный туберкулез с сочетанным поражением органов дыхания и внелегочной локализацией. В первой группе таких детей было 3, во второй – 6, в третьей – 5 (χ^2=2,081; p=0,353).

Заключение. Таким образом, за последние 15 лет туберкулез у детей начального школьного возраста (7-11 лет) развивается с меньшей частотой, о чем свидетельствует снижение количества случаев заболевания. Если ранее очаги инфекции чаще локализовались в сельской местности, то в последние годы увеличивается удельный вес городского населения. В половине случаев туберкулезом поражаются дети из социально сохранных семей, хотя каждый третий ребенок, заболевший туберкулезом, рос и воспитывался в неполной семье, а каждый пятый не имел родителей.

Наиболее часто у младших школьников развивался туберкулез органов дыхания, однако доля туберкулеза мочеполовой системы за последние пять лет достоверно увеличилась. Настораживает частая верификация внелегочного и генерализованного туберкулеза у детей в возрасте от 7 до 11 лет, что является недопустимым при современных методах профилактики и диагностики специфического процесса.

На основании полученных данных следует рекомендовать врачам-педиатрам и семейным врачам уделять важное внимание иммунодиагностике, как основному методу раннего выявления туберкулеза, а также иметь настороженность по туберкулезу у детей, как из семей социального риска, так и из благополучных в социальном плане семей для предотвращения развития генерализованных и распространенных туберкулезных процессов.

Литература

1. Анализ причин формирования фиброзно-кавернозного туберкулеза / Н. И. Паркулевич [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 154-155.
2. Анализ случаев генерализованного туберкулеза у детей на территории Омской области за 20-летний период наблюдения / Е. А. Цыганкова [и др.] // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 141.
3. Клинические рекомендации по этиологической диагностике туберкулеза / С. Н. Скорняков [и др.] // Медицинский альянс. – 2014. – № 3. – С. 39-58.
4. Мордык, А. В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах туберкулезной инфекции / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91. – № 1. – С. 9-13.
5. Мордык, А. В. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе по результатам 2013 года / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Е. С. Довгополюк // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10. – № 6. – С. 72-74.
6. Мордык, А. В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Л. П. Аксютина // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 22 (22). – С. 92-97.
7. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы) / А. В. Мордык [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 126-130.
8. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа за период с 2010 по 2014 год / Е. С. Довгополюк [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. – № 1. – С. 89-93.
9. Романова, М. А. Современные методы иммунодиагностики для выявления различных форм и локализаций туберкулеза у детей с сопутствующей патологией / М. А. Романова, А. В. Мордык // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. – № 2. – С. 77-82.
10. Состояние здоровья детей, рожденных от матерей, больных туберкулезом / Г. А. Валеева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91. – № 8. – С. 27-28.
11. Туберкулез у детей Российской Федерации на современном этапе / А. В. Мордык [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т.11. – № 3. – С. 27-30.
12. Факторы риска развития туберкулеза у детей (обзор литературы) / А. В. Мордык [и др.] // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие. – 2014. – Т. 9. – № 1. – С. 92-95.
13. Цыганкова, Е. А. Возрастные проявления туберкулеза у детей / Е. А. Цыганкова, А. В. Мордык, А. А. Турица // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91. – № 8. – С. 111-112.
14. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. / А. В. Мордык [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 62-64.
15. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году / Е. С. Довгополюк [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 2. – С. 37-41.

СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ЗА ПЕРИОД С 2001 ПО 2015 ГОДЫ

А. Р. АРОЯН
Омский государственный медицинский университет, Омск

В работе проведен анализ социальных показателей и клинических форм туберкулеза у детей в возрасте от 7 до 11 лет за период с 2001 по 2015 годы. Выявлено, что важное значение в манифестации туберкулеза имеет социальный статус семьи, где проживает ребенок. У детей с туберкулезом чаще всего поражается легочная система, однако встречаются внелегочные локализации и генерализованный туберкулез. Среди легочных форм туберкулеза превалирует туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, тогда как внелегочный туберкулез у детей характеризуется поражением мочеполовой системы.

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, дети, младший школьный возраст, мочеполовой туберкулез, социальный статус

SOCIAL CHARACTERISTICS AND STRUCTURE OF THE CLINICAL FORMS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN OF PRIMARY SCHOOL AGE DURING THE PERIOD FROM 2001 TO 2015

A. R. AROYAN
Omsk State Medical University, Omsk

The analysis of social indicators and clinical forms of TB in children aged 7 to 11 years from 2001 to 2015 was carried out. It was found that the social status of the family where the child lives is very important. In children with TB the pulmonary system is affected most often, but there are extrapulmonary localization and generalized tuberculosis. Among the pulmonary forms of TB the tuberculosis of intrathoracic lymph nodes is prevalent, whereas extrapulmonary TB in children is characterized by lesions of the urogenital system.

Key words: tuberculosis, morbidity, children, primary school age, urogenital tuberculosis, social status

УДК 616.379 – 008.64.85.8

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕВОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

В. Г. Осепьянц [1], Г. А. Санеева [1], С. М. Карпов [1], Е. О. Демурчева [2]

[1] ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь
[2] ГБУЗ СК «Ставропольский краевой эндокринологический диспансер», Ставрополь

Осепьянц Виктория Геннадьевна, заочный аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел. 89624499555; e-mail: dolce_vika@mail.ru

Санеева Галина Александровна, к. м. н., доцент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89624500540; e-mail: sun-stav@yandex.ru

Карпов Сергей Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: 89054101523, e-mail: karpov25@rambler.ru

Демурчева Елена Отариевна, врач-эндокринолог ГБУЗ СК «Ставропольский краевой эндокринологический диспансер»; тел.: (8652) 264372

Сахарный диабет (СД) является одним из самых распространенных заболеваний в мире. По данным ВОЗ в 2015 году в мире зарегистрировано более 415 миллионов больных СД. По оценке экспертов, это составляет лишь половину от реального количества пациентов, удваивающегося каждые 10-15 лет [2]. Кроме того, медицинская и социальная значимость сахарного диабета обусловлена тяжелыми острыми и хроническими осложнениями.

Диабетическая полинейропатия (ДПН) – одно из основных и часто встречающихся хронических осложнений СД [6, 8, 9]. ДПН характеризуется наличием симптомов и/или признаков нарушения функции периферических нервов, диагностируется при отсутствии других причин развития нейропатии и выявляется у больных сахарным диабетом как следствие патологических (иммунных, метаболических и ишемических) нарушений периферической соматосенсорной и сенсомоторной нервной системы.

Наиболее важными с медико-экономической точки зрения являются болевые формы ДПН, с которыми связано снижение трудоспособности, мотивации к лечению и самоконтролю и качества жизни в целом [4]. Чаще всего различная болевая симптоматика встречается при дистальной симметричной сенсомоторной ДПН, формирующейся как при СД 1-го типа, так и при СД 2-го типа. Помимо выраженного болевого синдрома, данная форма нейропатии приводит к нарушениям всех видов чувствительности, повышает риск ульцерации стоп и нетравматических ампутаций и, как следствие, увеличивает смертность пациентов от осложнений СД [1].

По данным многочисленных исследований известно, что ДПН развивается практически у всех больных сахарным диабетом, но в различные сроки, и частота ее встречаемости варьирует в широких пределах (от 30 до 90 %) в зависимости от диагностических критериев, используемых для обследования пациентов [3, 5, 10]. Большинство авторов указывают, что при манифестации сахарного диабета у 3,5-6,1 % больных имеются определенные признаки ДПН и затем, по мере прогрессирования заболевания, увеличивается и частота выявления поражений нервной системы. В широкомасштабных исследованиях DCCT (The Diabetes Complications and control Trial) и UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) установлено, что основными факторами риска развития и прогрессирования микрососудистых нарушений, в том числе при ДПН, являются длительность заболевания, степень гипергликемии, дислипидемия, артериальная гипертензия, возраст больного, высокий индекс массы тела и курение [7, 11].

Целью исследования явилась оценка распространенности и выявление факторов прогрессирования болевой формы ДПН у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в условиях амбулаторного приема.

Материал и методы исследования. Анализ распространенности болевой формы диабетической дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии с установлением зависимости между частотой ее развития и длительностью течения сахарного диабета 2-го типа, показателями углеводного обмена проводился на базе ГБУЗ СК «ГККДП» г. Ставрополя. Проанализированы 80 амбулаторных карт больных (46 женщин, 34 мужчин) в возрасте от 46 до 65 лет (средний возраст 55,04±5,42 лет), активно обращавшихся за медицинской помощью и предъявлявших жалобы на этапе первичного обращения к врачу-эндокринологу и врачу-терапевту. По данным анамнеза все обследуемые были условно разделены на 3 группы. I группа включала 24 пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа (30 %), у которых болевой синдром в нижних конечностях появился еще на предиагностическом этапе, т.е. до лабораторной верификации диагноза; II группа – 30 человек с длительностью СД 2-го типа от 2 лет до 5 лет (37,5 %); III группу составили 26 больных со стажем сахарного диабета от 6 до 12 лет (32,5 %).

Установление болевой формы ДПН проводилось на основании жалоб пациента с использованием стандартных шкал-опросников (NSS – Neuropathy Symptom Score; ВАШ – визуальная аналоговая шкала) на этапе первичного амбулаторного обращения к врачу.

Оценка уровня глюкозы крови выполнялась турбометрическим методом в сыворотке крови на биохимических анализаторах Imola и Saphir. Гликированный гемоглобин изучался в цельной венозной крови на анализаторе Adams.

Больные СД 1-го и 2-го типа, находившиеся на инсулинотерапии, а также пациенты с бессимптомной формой ДПН в исследование не включались.

Полученные результаты были статистически обработаны. Количественные данные представлены в виде средней и стандартной ошибки средней. Достоверность различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Обзор амбулаторных карт позволил выявить наиболее распространенные нейропатические жалобы у больных сахарным диабетом 2-го типа с сенсомоторной формой ДПН, активно обращавшихся за медицинской помощью (рис. 1).

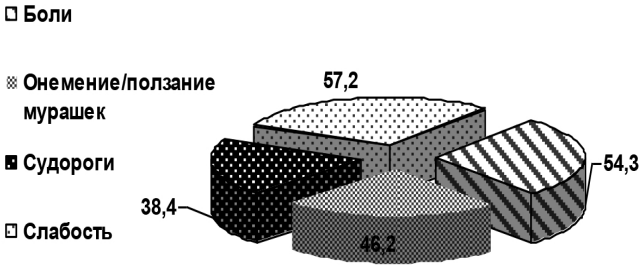


Рис. 1. Распространенность и вариабельность нейропатических ощущений у пациентов с ДПН (%).

Проведенный статистический анализ продемонстрировал наибольшую частоту встречаемости нейропатической боли (64 %) в III группе больных с длительным стажем СД 2-го типа. Основными жалобами этих пациентов (68 %) были постоянные интенсивные боли в нижних конечностях, усиливающиеся в ночное время. Кроме того, в 46,2 % случаев обследуемые данной группы репортировали такие болевые дескрипторы, как онемение и ощущение «ползания мурашек», моносимптомно или в сочетании с болью. Во II группе больных со стажем сахарного диабета от 2 до 5 лет также чаще отмечались боли в голенях и стопах (53 %). Однако, в отличие от III группы, они преимущественно возникали при длительных физических нагрузках и уменьшались в покое. У 38 % пациентов II группы беспокоило жжение или чувство «покалывания» в стопах, появляющееся независимо от времени суток. При впервые выявленном СД 2-го типа преобладали жалобы на утомляемость и сла-

бость ног (61 %); выраженный болевой синдром отмечен лишь у 33,3 % больных этой группы.

При обработке лабораторных данных установлено, что средние значения гликемического профиля у обследуемых всех трех групп практически не отличались (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом

Группы больных	Глюкоза крови натощак, ммоль/л	Глюкоза крови через 2 часа после еды, ммоль/л	Гликированный гемоглобин (HbA1c), %
I группа	8,48±2,97	10,13±6,5	7,67±1,05
II группа	8,47±2,97	10,11±3,6	7,7±1,04
III группа	8,54±3,06	10,18±3,62	7,69±1,04

Таким образом, болевые формы ДПН в нашем исследовании достоверно чаще выявлялись при более значительном стаже течения СД 2-го типа (χ^2=5,516, p=0,019), чем у лиц с впервые выявленным заболеванием и при сахарном диабете с небольшой длительностью. Вариабельность показателей углеводного обмена не оказывала существенного влияния на частоту выявления полинейропатии. Так, средние значения основных целевых гликемических показателей в трех группах больных имели небольшую разницу. Показательно, что пациентов всех групп объединяло отсутствие компенсации гликемии.

Полученные данные подтверждают возможность развития ДПН за несколько лет до лабораторной манифестации СД 2-го типа и неизбежное ее прогрессирование при хронической гипергликемии. Кроме того, ДПН может быть выявлена на преддиагностическом этапе, предшествовать верификации диагноза и часто являться первым клиническим проявлением сахарного диабета. Своевременная диагностика ДПН при тщательно проведенном медицинском осмотре на амбулаторно-поликлиническом этапе повышает эффективность мер по ее лечению и профилактике у пациентов с СД 2-го типа.

Заключение. Учитывая зависимость частоты развития такого грозного осложнения сахарного диабета, как диабетическая дистальная симметричная сенсомоторная полинейропатия, от длительности заболевания и хронической гипергликемии, необходимо раннее комплексное обследование больных с целью выявления и последующего назначения лечебно-профилактических мероприятий. Особое внимание необходимо уделять максимально раннему достижению и удержанию гликемического контроля, установлению и активной коррекции других совокупных факторов риска, что позволит снизить риск нетравматических ампутаций нижних конечностей и ранней инвалидизации населения.

Литература

1. Гурьева, И. В. Профилактика, лечение, медико-социальная реабилитация и организация междисциплинарной помощи больным с синдромом диабетической стопы: автореф. дис. ... канд-та мед. наук / И. В. Гурьева. – М., 2001. – 29 с.
2. Дедов, И. И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) / И. И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6-13.
3. Жулева, Н. М. Невропатии. Руководство для врачей / Н. М. Жулева. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 416 с.
4. Хуторная, О. Е. Гетерогенность болевой диабетической полинейропатии и дифференцированный подход к ее лечению / О. Е. Хуторная, В. Б. Бреговский, А. Г. Демина, И. А. Карпова // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С. 62-66.
5. Яхно, Н. Н. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причин и характеристик в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу-неврологу (EPIC Study) / Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкин, О. С. Давыдов [и др.] // Боль. – 2008. – № 3. – С. 24-32.
6. Cabezas-Cerrato, J. The prevalence of diabetic neuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups / J. Cabezas-Cerrato // Diabetologia. – 1998. – Vol. 41. – P. 1263-1269.
7. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 977-986.
8. Dyck, P. J. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study / P. J. Dyck, K. M. Katz, J. L. Karnes, W. J. Litchy [et al.] // Neurology. – 1993. – Vol. 43. – P. 817-824.
9. Kumar, S. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetes: a population-based study / S. Kumar, H. C. Ashe, L. N. Parnell [et al.] // Diabet. Med. – 1994. – Vol. 11. – P. 480-484.
10. Melton L. J., Dyck P. J. Epidemiology. In: Diabetic Neuropathy. 2nd ed. P. J. Dyck, P. K. Thomas (eds). Philadelphia: W.B. Saunders, 1999. – P. 239-278.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837-853.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕВОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

В. Г. ОСЕПЬЯНЦ, Г. А. САНЕЕВА, С. М. КАРПОВ, Е. О. ДЕМУРЧЕВА

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Ставропольский краевой эндокринологический диспансер, Ставрополь

У 80 амбулаторных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа изучена частота возникновения и охарактеризованы проявления болевой формы диабетической полинейропатии. Установлена зависимость распространенности полинейропатии от длительности сахарного диабета, некомпенсированной гипергликемии. Показана значимость своевременной диагностики и лечения диабетической полинейропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, гипергликемия

PREVALENCE AND FACTORS OF PROGRESSION OF DIABETIC POLYNEUROPATHY PAIN FORM

V. G. OSEPYANTS, G. A. SANEEVA, S. M. KARPOV, E. O. DEMURCHEVA

Stavropol State Medical University, Stavropol

Stavropol Regional Endocrinological Dispensary, Stavropol

The incidence and manifestation of pain symptoms of diabetic polyneuropathy is studied in 80 outpatients with type 2 diabetes. It was established that the polyneuropathy prevalence depends on diabetes mellitus duration, uncompensated hyperglycemia. The importance of timely diagnosis and treatment of diabetic polyneuropathy is shown.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, hyperglycemia

УДК 616.329-002-085:612.015.39

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

И. А. Унанова, Е. И. Андреева

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Непосредственной причиной, приводящей к развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), является гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) – непроизвольное затекание или заброс желудочного/желудочно-кишечного содержимого в пищевод [2]. В последние годы возрастает частота выявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Кроме того, отмечена тенденция к «омоложению» патологии, что делает её социально значимой [1]. Многочисленные исследования последних лет подтверждают связь ожирения и повышенного риска развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ее осложнений [3].

Целью работы явилось изучение взаимосвязи параметров ожирения (индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ)), индекса инсулинорезистентности HOMA, а также содержания неспецифических факторов воспаления в крови (интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α)) с количеством кислотных рефлюксов.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 149 пациентов в возрасте от 29 до 64 лет (84 женщины, 65 мужчин), обратившихся к эндокринологу по поводу избыточной массы тела. Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие признаков ГЭРБ при эзофагогастродуоденоскопии. Для количественной оценки кислотных рефлюксов выполнялось 24 часовое исследование pH пищевода с расчётом индекса DeMeester на аппарате «Гастроскан 24». Всем пациентам измерялись антропометрические параметры: окружность талии с помощью сантиметровой ленты, индекс массы тела по формуле Кетле, рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA. Методом иммуноферментного анализа определялась

Унанова Инесса Александровна,
ассистент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89188630360; e-mail: Unanova_Inessa@mail.ru

Андреева Елена Ивановна, к. м. н.,
доцент кафедры эндокринологии, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89187474503;
e-mail: eandreeva-doctor@yandex.ru

концентрация фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-6 крови.

Все пациенты подписали информированное согласие на добровольное участие в исследовании, предварительно ознакомившись с его условиями и целями. Для оценки полученных данных и статистической обработки больные были разделены на две группы по половому признаку.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS-22.

Результаты и обсуждение. У женщин средний объем талии составил 109,81±12,10 см, а индекс массы тела – 41,43±5,15 кг/м^2. Индекс HOMA у большинства пациенток имел повышенные значения и равнялся 5,26±2,72. Как и предполагалось, цитокиновая активность у пациенток с избыточным весом была также высокой: средние значение ФНО-α и интерлейкина-6 достигали 13,57±3,96 пг/мл и 9,09±2,19 пг/мл соответственно. При этом pH-метрия пищевода отражала повышенное число рефлюксов (индекс DeMeester находился в диапазоне 32,48±9,41).

У мужчин объем талии имел средние значения 110,72±12,52 см; при этом ИМТ составил 39,42±5,82 кг/м^2. Инсулинорезистентность была выявлена у большого числа пациентов (средний индекс HOMA – 5,32±2,93). Как известно, гипертрофированные адипоциты вырабатывают избыточное количество интерлейкина-6 и ФНО-α, что подтверждалось повышенными сывороточными значениями медиаторов в группе мужчин (8,98±1,83 пг/мл и 13,13±2,17 пг/мл соответственно). Количество кислотных регургитаций у мужчин было также выше допустимых значений – 34,03±11,88.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что у женщин имелась прямая слабая недостоверная корреляция между окружностью талии и индексом DeMeester (r_s=0,141; p=0,199). Между индексом массы тела и индексом DeMeester была выявлена прямая связь средней силы, которая также оказалась статистически незначимой (r_s=0,42; p=0,704), тогда как индекс инсулинорезистентности достоверно коррелировал с количеством кислотных рефлюксов (r_s=0,43, p=0,000). ФНО-α и интерлейкина-6 слабо влияли на количество кислотных рефлюксов в указанной группе (r_s=0,104, p=0,348 и r_s=0,160; p=0,146 соответственно).

У мужчин определялась слабой силы взаимосвязь окружности талии и индекса DeMeester (r_s=0,195; p=0,119). ИМТ не влиял на увеличение желудочных рефлюксов (r_s=0,004; p=0,977). Индекс HOMA у мужчин достоверно влиял на количество кислотных рефлюксов, т.е. при усилении инсулинорезистентности увеличивалась и кратность кислотных регургитаций (r_s=0,495; p=0,019). ФНО-α и интерлейкин-6 не были сопряжены с течением ГЭРБ (r_s=0,195; p=0,119 и r_s =0,350; p=0,782 соответственно).

Заключение. Наличие корреляции индекса DeMeester с индексом инсулинорезистентности HOMA отражает ревалентность между выраженностью инсулинорезистентности и количеством кислотных рефлюксов как у мужчин, так и у женщин. Увеличенные окружность талии и индекс массы тела и повышенные значения факторов неспецифического воспаления не оказывали влияния на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Таким образом, у пациентов с ГЭРБ прогностически значимым параметром является индекс инсулинорезистентности HOMA, так как его увеличение ведёт к повышению частоты кислотных рефлюксов.

Литература

1. Приворотский, В. Ф. Проект рабочего протокола диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова // Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. – М., 2005 .
2. Фадеенко, Г. Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц с избыточной массой тела / Г. Д. Фадеенко, Т. А. Соломенцева, Е. В. Колесникова // Гастроентерологія: міжвід. збірник. – Днепропетровск, 2008. – Т. 41. – С. 20-26.
3. Kim, G. Is obesity associated with gastropharyngeal reflux disease? / G. Kim, W. Jung, G. Songetal // Gut. – 2008. – Vol. 57, Suppl. II. – A. 314.

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ, ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ И ФАКТОРОВ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ НА ТЕЧЕНИЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

И. А. УНАНОВА, Е. И. АНДРЕЕВА

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи параметров ожирения, индекса инсулинорезистентности HOMA и содержания неспецифических факторов воспаления с количеством кислотных рефлюксов. Обследовано 149 пациентов с избыточной массой тела в возрасте от 29 до 64 лет

EFFECT OF OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND FACTORS OF NONSPECIFIC INFLAMMATION ON CLINICAL COURSE OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

I. A. UNANOVA E. I. ANDREEVA

Stavropol State Medical University, Stavropol

The aim of the study was to examine the relationship of obesity parameters, HOMA insulin resistance index and the content of nonspecific factors of inflammation with the amount of acid reflux. The study involved 149 patients with overweight between the ages of 29 to 64 years (84 women, 65 men). Patients underwent 24-hour esophageal pH study with the calculation DeMeester index. The anthro-

(84 женщины, 65 мужчин). Больным выполнялось 24 часовое исследование pH пищевода с расчётом индекса DeMeester, измерялись антропометрические параметры (окружность талии, индекс массы тела), рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA, а также определялось содержание фактора некроза опухоли-α и интерлейкина-6 в крови. Увеличенные показатели окружности талии и индекса массы тела, а также повышенные уровни факторов неспецифического воспаления не влияли на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Обнаружена корреляция между выраженностью инсулинорезистентности и количеством кислотных рефлюксов у больных с избыточной массой тела.

Ключевые слова: ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инсулинорезистентность, итерлейкин-6, фактор некроза опухоли-α

pometric parameters (waist circumference, body mass index) were measured, insulin resistance index HOMA was calculated, the content of tumor-α necrosis factor and interleukin-6 in the blood were determined. The increase in the waist circumference and body mass index, as well as elevated levels of factors of nonspecific inflammation did not affect the clinical course of gastroesophageal reflux disease. A correlation between the severity of insulin resistance and the amount of acid reflux in patients with overweight is revealed.

Key words: obesity, gastroesophageal reflux disease, insulin resistance, interleukin-6, tumor necrosis factor-α

УДК 616.155.32 + 616-036.22

ТУБЕРКУЛЕЗ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О. В. Борисова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск

Сочетанное течение туберкулёза и ВИЧ-инфекции является актуальной и важной проблемой. Среди социально значимых заболеваний туберкулез и ВИЧ-инфекция занимают особое место, так как улучшения эпидемиологической ситуации по этим инфекциям не наблюдается. Несмотря на снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза, эпидемиологическая ситуация по заболеваемости туберкулезом в России остается напряженной. Только за 2014 год в Российской Федерации зарегистрировано 78125 вновь выявленных случаев туберкулеза, из них 32338 больных с бактериовыделением. На 01.07.2014 зарегистрировано 833 665 ВИЧ-инфицированных граждан страны, из них 8 120 детей в возрасте до 15 лет. Из-за нарастающей эпидемии ВИЧ-инфекции, высокой смертности больных ВИЧ-инфекцией, связанной с вторичными заболеваниями, на первом месте среди которых находится туберкулез, дальнейшее развитие ситуации в стране может оказаться не контролируемым.

Целью обзора явилось изучение социальной характеристики больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, выявление особенностей течения, диагностики и лечения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза, изучение причин смерти.

Распространение ВИЧ-инфекции привело к увеличению числа случаев туберкулёза в большинстве стран мира, как в экономически благополучных, так и в слаборазвитых [12, 25]. Это связано с тем, что у лиц инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), независимо от их социального статуса и материальной обеспеченности, ВИЧ-инфекция приводит к нарушению функции иммунитета и благоприятствует развитию туберкулёза [13, 23, 31].

На территории Сибирского федерального округа заболеваемость туберкулезом всего населения округа за 5 лет уменьшилась на 32,49 % – с 131,7 в 2010 году до 88,9 случаев на 100 000 населения в 2014 году. Напротив, ситуация по ВИЧ-инфекции ежегодно усугубляется с 78,1 в 2010 году до 135,7 случаев на 100 000 населения в 2014 году. Темп прироста пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией за исследуемый период составил 73,75 %. Таким образом, на территории Сибирского федерального округа наблюдается четкая тенденция к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди всего населения [2].

Ежегодное увеличение лиц с иммунодефицитом среди населения, инфицированного микобактериями туберкулеза, приводит к развитию

Борисова Ольга Вячеславовна, клинический ординатор кафедры фтизиатрии и фтизиохирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава РФ;
тел.: (3812) 404515; e-mail: funygirl1992@mail.ru

вторичного туберкулеза различной локализации и распространенности. В 2010 году на территории Сибирского федерального округа всего было 7772 случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, что составило 9,0 % от числа всех зарегистрированных с ВИЧ. В 2014 году было зарегистрировано 11059 таких больных, а доля туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией достигла 10,4 %. Темп прироста за 5 лет составил 15,5 % [27, 36].

Заболеваемость ВИЧ-инфекцией на территории Омской области неуклонно растет, о чем свидетельствуют следующие показатели: с 4,6 случаев на 100 000 населения в 2006 году до 133,2 случаев на 100 000 населения в 2014 году. Однако в 2015 году наблюдалось некоторое снижение показателя до 123,3 случаев на 100 000 населения. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией за 9 лет увеличилась на 2580,4 %. В связи с этим наблюдается регистрация случаев сочетанной патологии ВИЧ-инфекции и туберкулеза. В 2006 году заболеваемость туберкулезом у ВИЧ-инфицированных лиц составляла 1,4 случая на 100 000 населения. В дальнейшие годы этот показатель постепенно увеличивался до 3,6 случаев в 2010 году (темп прироста за 5 лет составил – 157,1 %), однако в 2011 году заболеваемость туберкулезом у ВИЧ-инфицированных увеличилась сразу в 2 раза и составила 7,2 случаев на 100 000 населения. Наиболее высокая регистрация случаев заболевания ко-инфекцией была зарегистрирована в 2014 году (133,2 случаев на 100 000 населения) [36, 37].

В 2013 году среди лечившихся в противотуберкулезном диспансере г. Омска $^{1}/_{3}$ пациентов составили лица с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Эта комбинация встречалась у социально неблагополучных больных молодого возраста и характеризовалась распространением туберкулезного процесса в лёгких и других органах на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции и выраженной иммуносупрессии (80 %). Основной курс лечения туберкулеза завершало чуть больше половины пациентов с ко-инфекцией, а каждый третий самостоятельно его прерывал, что затрудняло извлечение и приводило к неблагоприятным исходам (40 %) [11, 35, 37].

Социальный портрет больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом (ВИЧ/ТБ) является неблагополучным. Подавляющее число пациентов – неработающие в трудоспособном возрасте. Половина мужчин и каждая пятая женщина в какой-то из периодов жизни отбывали наказание в местах лишения свободы. На момент развития ТБ зависимость от психоактивных веществ имели 39,6 % больных. Привычку табакокурения имели почти все пациенты. У большинства активный ТБ развивался на фоне выраженного иммунодефицита, при снижении CD4+ лимфоцитов менее 283±24,5 кл./мкл [29, 31].

Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией в мегаполисе выявляли в основном (83,5 %) при обращении пациентов с жалобами в общую врачебную сеть или в противотуберкулёзную службу [38]. Структура клинических форм при установлении диагноза: инфильтративный туберкулез (33,4 %), диссеминированный туберкулез (39,6 %), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (19,8 %), фиброзно-кавернозный туберкулез (2,0 %), очаговый туберкулез (1,1 %), внелегочный туберкулез (4,1 %). Более 95 % пациентов заразились ВИЧ-инфекцией парентерально при введении наркотиков. В основном смерть наступала в связи с прогрессированием ВИЧ-инфекции. Несмотря на то, что лечение в большинстве случаев осложнялось наркозависимостью (у 41,3 %), проведение адекватной терапии позволило перевести пациентов в III группу диспансерного учёта [5, 19].

Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией состоит в следующем: при генерализации туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией происходит последовательная смена легочного, лимфогенного и гематогенного этапов. Сроки развития генерализации прямо пропорциональны уровню CD4+ лимфоцитов при выявлении туберкулеза. Гематогенная генерализация развивается стремительно за более короткий временной интервал, чем лимфогенная. Тип генерализации связан с динамикой содержания CD4+ лимфоцитов. При его снижении развивается преимущественно гематогенная генерализация. Помимо этого, на тип генерализации влияет наличие поражения внутригрудных лимфатических узлов на ранних этапах развития туберкулеза, вовлечение которых определяет преимущественно лимфогенный тип генерализации. Промежуточную позицию в начальных этапах гематогенной диссеминации занимает специфическое поражение селезенки, которое может являться маркером начала гематогенного прорыва МБТ. Высокая частота поражения органов лимфатической системы у больных туберкулезом, выявленного на этапе гематогенной генерализации, свидетельствует о наличии лимфогенного этапа генерализации, предшествующего гематогенному [20].

Некоторые авторы утверждают, что, патогномоничным признаком туберкулёза у ВИЧ-инфицированных при отсутствии сопутствующей патологии является «симптом ножниц» – ускорение СОЭ при нормальном уровне лейкоцитов [9]. В то же время гематологические нарушения, выявляемые при ВИЧ-инфекции, не являются ведущими в клинической симптоматике. У лиц, страдающих сочетанной патологией ВИЧ/ТБ, в терминальных стадиях ВИЧ-инфекции чаще выявляются лейкопения, лимфопения, тромбоцитоз и анемия [15].

Необходимо помнить о том, что существуют особенности течения ВИЧ-ассоциированного туберкулёза. На ранних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулёз, как сопутствующее заболевание, выявляется в 18,3 % случаев. На III стадии ВИЧ-инфекции туберкулез, как сопутствующее забо-

левание, обнаруживается в 63,6 % случаев. При этом бактериовыделение наблюдалось у 54,5 % больных, из которых у 16,7 % была установлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), а фаза распада определялась в 18,2 % случаев. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции туберкулёз как вторичное заболевание регистрируется у 81,7 % пациентов, в том числе на IVБ стадии – у 85,7 %, IVВ – у 14,3 % больных. Бактериовыделение на поздних стадиях ВИЧ-инфекции установлено в 75,5 % случаев, в том числе с МЛУ у 18,9 % больных, а фаза распада обнаруживалась у 38,8 % пациентов [17].

Чаще встречаются деструктивно-диссеминированные формы легочного туберкулёза и внелегочные локализации, в том числе и туберкулез нервной системы, протекающий по типу менингоэнцефалита, что свидетельствует о более частой генерализации туберкулезной инфекции гематогенным путем на фоне ВИЧ-инфекции [1, 6, 7]. Туберкулёзный менингит у ВИЧ-инфицированных характеризуется атипичным стёртым течением, что затрудняет диагностику. Лабораторные показатели вариабельны, наиболее характерным является выпадение «паутинки», снижение хлоридов, повышение содержания белка [4, 26, 33].

У пациентов, болеющих туберкулёзом лёгких с ВИЧ-инфекцией и низким уровнем CD4 клеток (<200 кл./мкл), диагноз туберкулёз был верифицирован по данным ПЦР-исследования в 65 % случаев благодаря комплексному исследованию материала, полученного при биопсии лимфоузлов, в 27 % случаев, по данным микроскопии у 8 % больных. Анализ данных мультиспиральной компьютерной томографии пациентов с ТБ и ВИЧ-инфекцией на фоне выраженной иммуносупрессии (CD4 <200 кл./мкл) показал, что в лёгочной ткани определялись как типичные (чётко очерченные очаги, альвеолярная инфильтрация, полостные образования, увеличение внутригрудных лимфатических узлов свыше 1 см, жидкость в плевральной полости), так и атипичные (очаги по типу «матового стекла», интерстициальная инфильтрация) изменения. Микроскопическое исследование мокроты малоэффективно в верификации туберкулеза у лиц с выраженной иммуносупрессией. Целесообразнее использовать молекулярно-генетические методы и биопсию лимфатических узлов [10, 18, 28, 34].

Кроме того, у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции выявляли нетипичные формы туберкулёза. У лиц с терминальной стадией ВИЧ-инфекции клинико-рентгенологические и морфологические проявления туберкулеза приобретают атипичный характер, что вызывает диагностические трудности. В связи с этим, диагностика туберкулёза у лиц с ВИЧ-инфекцией на поздней стадии должна быть комплексной: биопсийная, лучевая и молекулярно-биологическая [32, 34].

На ранних стадиях ВИЧ-инфекции установление диагноза туберкулёза в большинстве случаев происходит на амбулаторном этапе, что требует от врача знания типичной клиники туберкулёзного процесса, назначения стандарта обследований для подтверждения диагноза. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции течение туберкулёза становится атипичным: быстрое, острое развитие заболевания, выраженный синдром интоксикации, в связи с чем возникает необходимость использования дополнительных диагностических методик для верификации диагноза, а в ряде случаев необходима госпитализация в диагностическое отделение [16, 24]. В некоторых ситуациях тяжесть состояния больного не позволяет адекватно провести необходимые исследования (транспортировка на компьютерную или магнитно-резонансную томографию, проведение бронхоскопии и т.д.), что, несомненно, сказывается на правильной постановке диагноза и, соответственно лечения [14].

Существует определенный алгоритм лечебной тактики у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом на фоне ВИЧ-инфекции при отсутствии данных о лекарственной чувствительности. Химиотерапию туберкулёза следует начинать с 1-го режима, который включает 4 основных противотуберкулезных препарата: изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид. Если в течение 20 дней лечения не происходит нормализации температуры, необходимо заподозрить устойчивость МБТ к препаратам и провести коррекцию с назначением 4-го режима, который включает не менее пяти противотуберкулезных препаратов второго ряда. Ориентация на характеристики дебюта заболевания и распространенность туберкулёзного процесса является ошибочной для подозрения на наличие устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам [22].

При наличии приверженности к лечению у пациентов с ко-инфекцией прекращение бактериовыделения наблюдается у 50,0 % больных, закрытие полостей распада в 44,0 % случаев, полное рассасывание инфильтративных изменений – у 38,0 % пациентов [11, 19].

Применение ретростернальной лимфотропной химиотерапии у больных с ВИЧ/ТБ позволило повысить эффективность лечения. Закрытие полостей распада наблюдалось у 83,7 % больных не позднее 8-й недели лечения, рассасывание инфильтративных изменений в лёгких, а также негативация мокроты отмечались на ранних сроках терапии. Исследование показало, что у пациентов с милиарным ТБ через два месяца лечения произошло прекращение бактериовыделения, через 4 месяца наблюдалось полное рассасывание очаговых изменений в лёгких, через 6 месяцев терапии пациенты были выписаны из стационара [3].

По мнению многих исследователей, у больных ко-инфекцией своевременно начатое противотуберкулезное лечение на фоне антиретровирусной терапии также эффективно, как и у пациентов с туберкулезом, не инфицированных ВИЧ [11, 21]. На фоне антиретровирусной терапии

повышается эффективность лечения туберкулеза и снижается летальность больных [10].

Проводятся исследования в плане изучения личности пациентов с ко-инфекцией. В силу переменчивости настроения и длительности лечебного процесса пациенты с ассоциированной инфекцией туберкулез/ВИЧ плохо привержены к противотуберкулезной терапии. Длительный прием препаратов угнетающе действует на их эмоциональное состояние [8]. Поэтому на ранних этапах лечения необходимы дополнительные препараты, имеющие легкое седативное действие (например, средства растительного происхождения: препараты валерианы, пустырника, мяты). К группе риска неблагоприятного исхода противотуберкулезной терапии, отрыва от лечения можно отнести людей, не имеющих социальной поддержки со стороны родственников, а также ведущих асоциальный образ жизни, преимущественно мужчин [39].

Отношение к болезни характеризуется, с одной стороны, демонстрацией низкой информированности о характере распространения, течения и исхода туберкулеза, с другой – верой пациентов в благополучное излечение, даже при отсутствии каких-либо действий с их стороны. В качестве мотивационных рычагов выступает снятие эмоционального напряжения у пациентов по поводу специфики заболевания, демонстрация перспективности и заинтересованности в выздоровлении. Данные пациенты требуют индивидуального подхода в поиске мотивационных воздействий для обеспечения систематического длительного противотуберкулезного лечения [8, 30].

ВИЧ-инфекция является фактором, способствующим развитию активной формы туберкулеза у носителей латентной туберкулезной инфекции. В свою очередь, туберкулез может оказывать неблагоприятное влияние на течение ВИЧ-инфекции. Врачи разных специальностей должны проявлять настороженность в отношении туберкулёза и ВИЧ-инфекции. Необходимо внимательно собирать анамнез, знать все основные клинические проявления, а это, в свою очередь, позволит своевременно диагностировать заболевание и начать лечение. Невыявление туберкулёза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции обусловлено недостаточно организованной профилактической работой среди населения, особенно из групп риска, а также сниженным ранним выявлением этих инфекций с помощью скрининговых тестов.

Данной категории пациентов необходимо медицинское, психологическое и социальное сопровождение, важен индивидуальный подход к каждому больному, что приведет к повышению приверженности к длительной противотуберкулезной терапии и обеспечит повышение её эффективности.

Литература

1. Актуальность проблемы внелегочного туберкулеза в современных эпидемиологических условиях / А. В. Мордык [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 3 (61). – С. 19-21.
2. Анализ ситуации по ведению беременных женщин с ВИЧ-инфекцией на территории Сибирского федерального округа за период с 2005 по 2013 год / А. В. Мордык [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 5 (40). – С. 89-92.
3. Асеев, А. В. Ретростернальная лимфотропная химиотерапия у больных туберкулезом/ВИЧ-инфекцией / А. В. Асеев, А. А. Миляев // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 18-19.
4. Заболеваемость туберкулезным менингитом в Омской области за 5 лет / А. В. Мордык [и др.] // Вестник Ивановский медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 9-12.
5. Зимина, В. Н. Эпидемиология, течение и особенности лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зимина, А. В. Кравченко, И. Б. Викторова // Медицина в Кузбассе. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 6-13.
6. Кульчавеня, Е. В. Альманах внелегочного туберкулеза / Е. В. Кульчавеня, В. А. Краснов, А. В. Мордык // Новосибирск, 2015. – 247 с.
7. Летальность от туберкулезного менингита в Омской области за период с 2009 по 2014 годы / Л. В. Пузырёва [и др.] // Забайкальский мед вестник. – 2015. – № 4. – С. 63-66.
8. Личность пациента туберкулез/ВИЧ / А. В. Мордык [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 50-53.
9. Майорова, М. О. Особенности гемограммы у лиц с туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции / М. О. Майорова, Т. В. Пьянзова // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 49-52.
10. Мордык, А. В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция / А. В. Мордык, С. В. Ситникова, Л. В. Пузырёва // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6, № 1. – С. 81-86.
11. Мордык, А. В. Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, С. В. Ситникова // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 51-55.
12. Мордык, А. В. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в Сибирском Федеральном округе по результатам 2013 года / А. В. Мордык, Л. В. Пузырёва, Е. С. Довгополюк // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т. 10, № 6. – С. 72-74.
13. Мордык, А. В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом / А. В. Мордык, Л. В. Пузырёва, Л. П. Аксютина // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2013. – № 22. – С. 92-98.

14. Основные клинические причины летальных исходов у ВИЧ-инфицированных больных в Омской области в 2012-2015 годах / Л. В. Пузырева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 3. – С. 59-64.
15. Особенности верификации туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией и низким уровнем СД4 – клеток (<200 кл./мкл) / А. С. Лазарева [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 82-83.
16. Особенности диагностики туберкулеза при ранних и поздних стадиях ВИЧ-инфекции / Л. Е. Паролина [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 136-137.
17. Особенности течения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза / Е. Г. Фесюк [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 187-188.
18. Особенности течения туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А. А. Козлова [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2015. – № 6. – С. 78-79.
19. Оценка влияния характера туберкулезного процесса на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции / А. В. Мордык [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 207-211.
20. Пантелеев, А. М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеев // Туберкулез и болезни лёгких. – 2015. – № 2. – С. 26-30.
21. Пантелеев, А. М. Применение ВААРТ у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом [Электронный ресурс] / А. М. Пантелеев, А. Г. Рахманова. – Режим доступа: http://tb-hiv.ru/publikation/collaborative_study3/. – [Дата обращения 24.07.2014].
22. Пантелеева, А. М. Тактика коррекции химиотерапии при подозрении на ЛУ МБТ у больных с ВИЧ-инфекцией / А. М. Пантелеева, О. С. Соколова, М. С. Драчева // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 108-109.
23. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы) / А. В. Мордык [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 126-130.
24. Профилактика туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе / Е. С. Довгополюк [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – № 2. – С. 13-15.
25. Пузырёва, Л. В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции / Л. В. Пузырёва, А. Д. Сафонов, А. В. Мордык // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 17-25.
26. Пузырева, Л. В. Эпидемиологическая ситуация по внелегочному туберкулезу в Омской области за 10-летний период наблюдения (2003-2012) / Л. В. Пузырева, А. В. Мордык // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 5. – С. 9.
27. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа / Е. С. Довгополюк [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8 , № 1. – С. 89-93.
28. Ситникова, С. В. Влияние ВИЧ-инфекции на результаты стационарного курса лечения больных с ассоциированной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция / С. В. Ситникова, А. В. Мордык, О. Г. Иванова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 128-129.
29. Социальная характеристика больных с наличием коинфекции (туберкулез и ВИЧ-инфекция) / А. А. Поляков [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 112-113.
30. Сравнение личностных особенностей у впервые выявленных больных инфильтративным туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ инфекцией / А. В. Мордык [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 2 (92). – С. 68-73.
31. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 год / А. В. Мордык [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 106-109.
32. Туберкулез и ВИЧ-инфекция – сочетанная патология в специализированном противотуберкулёзном стационаре / Т. В. Зырянова [и др.] // Туберкулез и болезни лёгких. – 2015. – № 6. – С. 66-67.
33. Туберкулез центральной нервной системы и мозговых оболочек в Омской области за 2009-2012 года / А. В. Мордык [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 5. – С. 10.
34. Фтизиатрия / С. Н. Скорняков [и др.] // Национальные клинические рекомендации / Главный редактор П. К. Яблонский. – Москва, 2015. – 240 с.
35. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Омске за период с 1991 по 2009 год / А. В. Мордык [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 8. – С. 23-26.
36. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе в 2014 году / Е. С. Довгополюк [и др.] // ЖМЭИ. – 2016. – № 2. – С. 37-41.
37. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. / А. В. Мордык [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 62-64.
38. Эффективность мероприятий по выявлению туберкулеза органов дыхания в омской области / О. Г. Иванова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 4. – С. 102-104.

ТУБЕРКУЛЕЗ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

О. В. БОРИСОВА
Омский государственный медицинский университет, Омск

В обзоре описаны особенности эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных больных.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ко-инфекция, диагностика, лечение

TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

O. V. BORISOVA
Omsk State Medical University, Omsk

The review describes the peculiarities of epidemiology, clinical picture, diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV-infected patients.

Key words: tuberculosis, HIV infection, co-infection, diagnosis, treatment

УДК 615.33+615.03

ДЕФЕНЗИНЫ. РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

А. Д. Болатчиев, В. А. Батурин

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Как известно, организм человека подвергается постоянному контакту с различными патогенами, но в процессе эволюции сформировались защитные механизмы, которые способны предотвратить развитие инфекционного процесса при первом контакте инфекционного агента с макроорганизмом. Адаптивный иммунный ответ не способен в кратчайшие сроки осуществлять адекватный клиренс патогенов, поэтому на помощь последнему приходит эволюционно более древний врожденный иммунный ответ. Хотя, необходимо подчеркнуть, что следует отказаться от искусственного разделения функционально неразделимых двух типов иммунной системы. Врожденная иммунная система распознает широчайший круг молекулярных паттернов, присущих огромному количеству патогенов (PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные образцы, или паттерны), и запускает все последующие стадии иммунного ответа [15].

В настоящее время практическая медицина столкнулась с огромной проблемой – отмечается повсеместный стремительный рост устойчивости микроорганизмов к антибактериальным препаратам [1, 4, 20]. Снижение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам – это закономерный эволюционный процесс адаптации патогенов к постоянному контакту с антибактериальными препаратами [21]. Таким образом, очевидно, что медицина в ближайшие десятилетия столкнется с трудностями в лечении инфекций, вызванных устойчивыми возбудителями. Это, в свою очередь, приведет к увеличению летальности, продолжительности лечения и финансовых затрат на лечение. Для борьбы с растущей резистентностью микроорганизмов требуется разработка антибактериальных препаратов, к которым с течением времени не формируется резистентность. Эти препараты также должны обладать высокой эффективностью и безопасностью. С этой точки зрения наиболее перспективной является разработка новых противомикробных препаратов на основе антимикробных пептидов (AMPs – Antimicrobial Peptides). Помимо этого, в свете последних экспериментальных данных, представляется интересным изучение роли антимикробных пептидов в различных заболеваниях человека. Цель данного обзора – продемонстрировать актуальность изучения AMPs и обозначить возможный диапазон клинического применения этих соединений.

Естественные антимикробные пептиды – AMPs

Организм человека постоянно контактирует с микроорганизмами, и эволюция выработала удивительный защитный механизм – антимикробные пептиды. AMPs – это пептиды длиной от 5 до ~100 аминокислотных остатков, которые обладают широким спектром киллерной активности в отношении бактерий, грибов, простейших и даже вирусов [23].

Болатчиев Альберт Добаевич, аспирант кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89288205551; e-mail: alberto2604@gmail.com

Батурин Владимир Александрович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89197467848; e-mail: prof.baturin@gmail.com

Первый антимикробный пептид млекопитающего был открыт в 1956 году – дефензин, выделенный из лейкоцитов кролика [13]. В последующие годы было показано, что лизосомы лейкоцитов человека также содержат AMPs [34]. Хотя, следует сделать оговорку, что еще в 1922 году Александр Флеминг исследовал лизоцим человека (Lysozyme), содержащийся в слюне, слезной жидкости и желудочно-кишечном тракте, который также может быть отнесен к антимикробным пептидам, так как обладает антибактериальной и антигрибковой активностью [9]. Впрочем, некоторые авторы не относят лизоцим к AMPs, поскольку он имеет длинную аминокислотную последовательность (148 аминокислотных остатков) и обладает ферментативной активностью, разрушая пептидогликан в 1,4-β-связях [18].

Масштабное выделение и характеристика AMPs начались только в 1980х годах с применением хроматографических методов, а также методов биоинформатики для определения аминокислотной и нуклеотидных последовательностей. В настоящее время открыто и синтезировано свыше 5000 AMPs [35].

AMPs продуцируются как прокариотами (бактерии), так и эукариотами: простейшие, грибы, растения, насекомые и животные [33]. AMPs – это первая линия врожденного иммунитета для препятствия проникновению патогенов в макроорганизм. Например, кожа лягушки содержит в себе более 300 различных AMPs [6].

В продукции AMPs участвуют несколько типов эукариотических клеток: лимфоциты, эпителиальные клетки, фагоциты [11]. Было показано, что большинство AMPs продуцируются постоянно, в то время как продукция некоторых AMPs индуцируется определенными стимулами. Так, клетки линии HEK293 продуцируют hBD-2 (бета-дефензин-2) в ответ на стимулирование липополисахаридом грамотрицательных бактерий (LPS) [12].

Несмотря на то, что антимикробные пептиды в силу своих химических свойств быстро разрушаются протеазами, AMPs обладают множеством преимуществ перед другими антимикробными агентами. Одной из характеристик AMPs является селективное действие на микроорганизмы. Антимикробные пептиды не обладают токсическим действием на неизмененные клетки млекопитающих. AMPs обладают широким спектром антимикробной активности, а также быстро уничтожают патогены за счет непосредственного действия на их плазматическую мембрану. AMPs способны нейтрализовать эндотоксины бактерий. И, пожалуй, самым актуальным свойством антимикробных пептидов является тот факт, что к ним с течением времени не формируется устойчивость со стороны микроорганизмов [23]. Как известно, биотехнологии позволяют модифицировать аминокислотную последовательность AMPs для создания рекомбинантных форм с заданными свойствами и устойчивостью к протеазам. Также, очевидно, что биотехнологические методы позволяют выработать дешевые и простые технологии производства любых пептидов в промышленных масштабах [25].

Можно сделать вывод, что AMPs – это будущее антимикробной терапии. Существует огромная база данных, содержащая информацию о всех открытиях в области изучения антимикробных пептидов: http://aps.unmc.edu/AP/ – The Antimicrobial Peptide Database (APD), в которой содержится информация о 2600 AMPs. В представленной базе данных можно найти информацию об аминокислотной последовательности антимикробных пептидов, их физико-химических свойствах, антимикробной активности и пр., со ссылками на публикации.

Дефензины человека

В настоящее время нет общепринятой классификации антимикробных пептидов. AMPs можно классифицировать по химической структуре, источнику происхождения (человек, животные, растения и т.д.), 3D-структуре и биохимическим характеристикам. Наиболее часто встречается классификация антимикробных пептидов по организму-мишени и по спектру биологических эффектов. Следует учитывать, что большинство AMPs имеют широкий спектр активности и способны воздействовать на различные виды микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). На сегодняшний день открыто около 100 антимикробных пептидов *Homo sapiens*, обладающих антибактериальной активностью. Из них 15 AMPs относится к классу дефензинов – наиболее изученному классу антимикробных пептидов.

Дефензины, или дефенсины (defensins), представляют собой катионные белки, которые можно разделить в зависимости от клетки-происхождения на несколько классов, причем у человека обнаружены только нижеперечисленные дефензины. Альфа-дефензины (α-defensins), продуцируемые нейтрофилами (human neutrophil peptide – HNP-1, 2, 3, 4) и клетками Панета желудочно-кишечного тракта (human defensin – HD-5, 6) [26, 27, 32]. Бета-дефензины (α-defensins) – human beta-defensins (hBD), продуцируемые клетками эпителия респираторного и желудочно-кишечного трактов, а также эпителием мочеполовой системы [26, 27, 32].

HNP-1 (human neutrophil peptide-1, человеческий нейтрофильный пептид-1) является первым открытым альфа-дефензином. Имеет аминокислотную последовательность CYCRIPACIAGERRYGTCIYQGRLWAFCC, включающую 30 аминокислотных остатков. Обладает антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, паразитов, вирусов (в т.ч. ВИЧ); способствует заживлению ран, а также имеет противоопухолевую активность. Активен против *Listeria monocytogenes* (MIC 39.7 мкг/мл), *Staphylococcus epidermis, Staphylococcus aureus* (MIC 2.2-5.2 мкг/мл), *MRSA* (MIC 21.2 мкг/мл), *Bacillus subtilis*, грамотрицательных бактерий *Escherichia coli,*

Salmonella typhimurium и *Stenotrophomonas maltophilia* (MIC 1.8-11.9 мкг/мл).

HNP-1 также способен нейтрализовать летальный токсин возбудителя сибирской язвы, что было показано в экспериментах *in vivo*: на пятый день после инфицирования выжило 100 % животных, получавших HNP-1 [17]. Более того, показано, что рекомбинантный HNP-1 может быть использован как средство для лечения лейшманиоза, но для киллинга 50 % колоний *Leishmania major* требуется концентрация 60 мкг/мл, что предположительно связано с особенностями клеточной стенки паразита [7].

Как известно, назначение антибактериальной терапии иногда осложняется возникновением псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*. В связи с этим, было проведено интересное исследование, показавшее, что HNP-1 и HD-5 способны достаточно эффективно уничтожать даже гипервирулентные штаммы *Cl. difficile*. Минимальный антибактериальный эффект HNP-1 наблюдался при концентрации 0,3 ммоль, а максимальный – 7 ммоль. Однако, для HD-5 был продемонстрирован еще более выраженный бактерицидный эффект, варьировавший в диапазоне от 0,3 ммоль до 3 ммоль. Похожие данные были получены для *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*. По мнению авторов, результаты исследования могут быть использованы для профилактики и лечения псевдомембранозного колита, в том числе у иммунокомпрометированных лиц [10]. Отечественные исследователи выявили зависимость уровней альфа- и бета-дефензинов с язвенным колитом: повышенная продукция дефензинов была ассоциирована с активностью и продолжительностью воспалительного процесса, что может быть использовано для прогнозирования заболевания и определения площади воспалительного поражения кишечника [3].

В последнее время отмечается рост числа полирезистентных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, в связи с этим активно изучается противотуберкулезная активность HNP-1. В экспериментах *in vitro*, а также на экспериментальной модели туберкулеза была продемонстрирована способность HNP-1 быть эффективным дополнением к изониазиду и рифампицину. Использование HNP-1 позволяет снизить дозу рифампицина и изониазида: низкая доза HNP-1 (5 мкг/мышь/неделя) в комбинации с низкими дозами противотуберкулезных средств (12.5 мг/кг/день) оказалась достоверно эффективнее, чем применение только противотуберкулёзных средств [16].

Участие антимикробных пептидов в защите от вирусов было продемонстрировано при изучении уровней дефензинов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Так, была определена продукция HNP-1, HNP-2 и HNP-3 миелоидными дендритными клетками (ДК) у здоровых и лиц с ВИЧ-инфекцией. Оказалось, что синтез альфа-дефензинов ДК был достоверно выше при ВИЧ-инфекции. Уровень альфа-дефензинов, продуцируемых ДК, положительно коррелировал с количеством CD4+T-клеток, что свидетельствует о влиянии на прогрессирование заболевания. Однако взаимосвязи между ВИЧ-инфекцией и содержанием альфа-дефензинов в крови выявлено не было [24]. Эти результаты могут быть основой для применения в разработке прогностических тестов, а также в создании новых противовирусных средств.

Кроме антимикробных свойств, дефензины являются участниками различных патологических процессов, что было продемонстрировано в исследованиях последних лет. Неожиданные данные получены в Дании в 2012 году, когда было проведено исследование уровня альфа-дефензинов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Содержание альфа-дефензинов было в 2 раза выше у пациентов с ХСН III-IV функционального класса (по NYHA) по сравнению с больными с ХСН I-II. Также выявлено, что риск общей смертности (в том числе и сердечно-сосудистой) был достоверно выше у пациентов с высокими показателями альфа-дефензинов крови. Увеличенные значения альфа-дефензинов и натрийуретического гормона ассоциированы с риском общей смертности, составляющим 47 %, тогда как в группе с низкими уровнями этих медиаторов риск общей смертности не превышал 6,7 %. Эти данные свидетельствуют о том, что концентрация альфа-дефензинов коррелирует с прогнозом ХСН. Более того, альфа-дефензины, вероятно, являются одним из биомаркеров атеросклеротического процесса [5]. Так, уровни HNP-1, HNP-2 и HNP-3 были достоверно выше у лиц с гиперхолестеринемией по сравнению со здоровыми и положительно коррелировали со значениями общего холестерина и липопротеинов низкой плотности. Применение аторвастатина в дозе 20 мг в сутки приводило к снижению содержания альфа-дефензинов, что подтверждает их участие в развитии дислипидемии [19].

Альфа-дефензины могут являться биомаркерами резистентности миелопролиферативных заболеваний к противоопухолевым препаратам (иматиниб). Исследование экспрессии генов, кодирующих HNP-1, HNP-2, HNP-3, HNP-4 методом QT-PCR, показало, что высокая экспрессия генов альфа-дефензинов до начала лечения иматинибом является маркером хорошего ответа на противоопухолевую терапию. Однако, повышенный уровень альфа-дефензинов также является маркером частых рецидивов онкогематологических заболеваний. Остается без объяснения тот факт, что пациенты, хорошо отвечающие на лечение иматинибом, демонстрируют достоверное снижение концентрации альфа-дефензинов [8].

Продемонстрирована противоопухолевая активность HNP-1: введение плазмиды, кодирующей HNP-1, в линию опухолевых клеток 4T1 (рак груди), вживленных мышам, способствовало достоверному снижению размеров опухоли и метастазирования опухоли в легкие по сравне-

нию с контрольной группой. Введение плазмиды HNP-1 в линию 4T1 приводит к увеличению чувствительности последней к доксорубицину, что может быть использовано в клинической практике, особенно при устойчивости рака груди к химиотерапии [28]. Отмечена способность HNP-1 индуцировать апоптоз и ингибировать ангиогенез в легочной аденокарциноме, а также усиливать противоопухолевый иммунный ответ.

В 2013 году обнаружена неожиданная взаимосвязь между болезнью Альцгеймера и уровнем бета-дефензина-1 (hBD-1). Оказалось, что содержание hBD-1 в гиппокампе и хориоидном сплетении было достоверно выше при болезни Альцгеймера по сравнению с лицами без данного заболевания. Кроме того, выявлено повышенное содержание в крови HNP-1 и HNP-2 при болезни Альцгеймера, что указывает на воспалительный генез заболевания. Результаты исследования подтверждают участие системы врожденного иммунитета в патогенезе болезни Альцгеймера, что является ярким примером актуальности углубленного изучения роли дефензинов при нейродегенеративных процессах. Помимо hBD-1, среди бета-дефензинов особо выделяется hBD-3, состоящий из 45 аминокислотных остатков: GIINTLQKYYCRVRGGRCAVLSCLPKEEQ IGKCSTRGRKCCRRKK. Он активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, в том числе в отношении *MRSA*. hBD-3 обладает хемотаксическим эффектом, а также способствует заживлению диабетических ран, инфицированных *Staphylococcus aureus*, что продемонстрировано в доклинических испытаниях на животных [14].

Социально-значимой проблемой является сахарный диабет и его осложнения, в связи с чем было проведено ретроспективное изучение уровней дефензинов при сахарном диабете 1 и 2 типа без осложнений и с осложнениями (ретинопатия, нейропатия, нефропатия, синдром диабетической стопы и сердечно-сосудистые осложнения). Показано, что у больных сахарным диабетом содержание HNP-1, HNP-2, HNP-3 было в 2,5 раза выше, чем в контроле. Самые высокие концентрации альфа-дефензинов обнаружены у пациентов с осложнениями сахарного диабета: нефропатией, нейропатией, сердечно-сосудистыми осложнениями [22]. Таким образом, дефензины, возможно, принимают участие в развертывании иммунологических реакций при сахарном диабете, а повышенный их уровень при нефропатии может объясняться деградацией паренхимы почек, которая участвует в синтезе медиаторов. Причины повышенных значений альфа-дефензинов при нейропатии, сердечно-сосудистых и других осложнениях сахарного диабета остаются не изученными.

Как известно, биотехнологии позволяют модифицировать пептидные соединения для придания им необходимых биологических характеристик, что было использовано в 2015 году итальянскими исследователями в создании так называемого антимикробного циклического пептида – AMC (antimicrobial cyclic peptide). AMC или мини-бета-дефензин, состоящий из 17 аминокислотных остатков, содержит в своем составе гидрофобный домен – фрагмент hBD-1 и С-концевой домен – фрагмент hBD-3. Подобно «родительским» дефензинам, AMC показал высокую антимикробную активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Escherichia coli* и вируса простого герпеса 1-го типа. Мини-бета-дефензин не продемонстрировал токсического действия на клетки млекопитающих. AMC проявлял достоверно более высокую стабильность в крови по сравнению со своими предшественниками, что делает его перспективным соединением для разработки новых антибактериальных и противовирусных препаратов. Авторы исследования предполагают в будущем использовать нановекторные частицы для улучшения стабильности мини-бета-дефензинов [25].

Неожиданное применение дефензинам было найдено в исследованиях по разработке новых вакцин и антител. Было показано, что мышиный бета-дефензин-2 (дефензин-2β), обладающий иммуномодулирующим действием, способен усиливать иммунный ответ на введенную ДНК-вакцину, кодирующую белок Gag вируса иммунодефицита человека. Этот метод может быть использован для повышения эффективности и снижения дозы вводимой ДНК-вакцины. Другое применение данного метода – получение антител к природным белкам, которые содержатся в природных источниках в очень низких концентрациях, а также к гипотетическим белкам, роль которых можно предположить по данным транскриптомного анализа патологического процесса [2].

Проведенный обзор демонстрирует, что дефензины имеют большие перспективы применения в качестве антимикробных препаратов, так как характеризуются высокой противомикробной активностью, безопасностью и отсутствием формирования с течением времени резистентности. Целью будущих исследований является модификация биологических свойств дефензинов и комбинация фрагментов различных видов дефензинов между собой для придания им большей стабильности и расширения их антимикробных свойств [25]. Помимо разработки новых антибактериальных, противовирусных и противогрибковых препаратов, дефензины могут быть применены в получении новых диагностических и прогностических тестов. За последние десятилетия накоплено огромное количество информации касательно AMPs, что продиктовало создание постоянно обновляемой базы данных APD. С другой стороны, продолжается изучение роли дефензинов в развитии самых разнообразных заболеваний, что откроет новые этиопатогенетические связи и позволит разработать новые стратегии терапии.

Литература

1. Батурин, В. А. Состав микроорганизмов, выделяемых из мокроты у больных с инфекциями нижних дыхательных путей, и их чувствительность к антибактериальным средствам в зависимости от возраста пациентов, диагноза и предшествующего лечения / В. А. Батурин, Ф. Т. Малыхин, Е. В. Щетинин // Профилакт. клин. мед. – 2012. – № 2. – С. 48-51.
2. Ворожцова, Е. В. Усиление иммуногенности плазмидной ДНК, экспрессирующей белок Gag вируса иммунодефицита человека, при ко-трансфекции плазмидой, несущей ген дефенсина-2β / Е. В. Ворожцова, И. В. Духовлинов, Н. А. Климов, А. П. Козлов // Вестник СПбГУ. – 2010. – Т. 3 – № 4. – С. 108-116.
3. Ильяшенко, М. Г. Клиническая информативность содержания альфа- и бета-дефензинов в биологических средах у больных язвенным колитом / М. Г. Ильяшенко, Г. Н. Тарасова, Д. В. Бурцев // Эксперимент. клин. гастроэнтерол. – 2013. – № 9.
4. Щетинин, Е. В. Многолетний опыт мониторинга возбудителей инфекционных заболеваний респираторного тракта внебольничной этиологии / Е. В. Щетинин, В. А. Батурин, М. В. Батурина // Мед. вест. Северного Кавказа. – 2012. – Т. 27, № 3. – С. 72-74.
5. Christensen, H. M. α-Defensins and outcome in patients with chronic heart failure / H. M. Christensen, J. Frystyk, J. Faber [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 52. – P. 9-11.
6. Conlon, J. M. Antimicrobial peptides in frog skin secretions / J. M. Conlon, A. Sonnevend // Met. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 618. – P. 3-14.
7. Dabirian, S. Human neutrophil peptide-1 (HNP-1): a new anti-leishmanial drug candidate / S. Dabirian, Y. Taslimi, F. Zahedifard [et al.] // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2013. – Vol. 7, № 10. – e2491.
8. Etienne, G. α-defensin 1-3 and α-defensin 4 as predictive markers of imatinib resistance and relapse in CML patients / G. Etienne, M. Dupouy, P. Costaglioli [et al.] // Dis. Markers. – 2011. – Vol. 30, № 5. – P. 221-227.
9. Fleming, A. Further Observations on a Bacteriolytic Element Found in Tissues and Secretions // Proc. R. Soc. B Biol. Sci. – 1922. – Vol. 94. – P. 142-151.
10. Furci, L. New role for human α-defensin 5 in the fight against hypervirulent Clostridium difficile strains / L. Furci, R. Baldan, V. Bianchini [et al.] // Infect. Immun. – 2015. – Vol. 83, № 3. – P. 986-995.
11. Ganz, T. Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity / T. Ganz // Nat. Rev. Immunol. – 2003. – Vol. 3, № 9. – P. 710-720.
12. Hertz, C. J. Activation of Toll-like receptor 2 on human tracheobronchial epithelial cells induces the antimicrobial peptide human beta defensin-2 / C. J. Hertz, Q. Wu, E. M. Porter [et al.] // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171, № 12. – P. 6820-6826.
13. Hirsch, J. G. Phagocytin: A bacterial substance from polymorphonuclear leucocytes / J. G. Hirsch // J. Exp. Med. – 1956. – Vol. 103, № 5. – P. 589-611.
14. Hirsch, T. Human beta-defensin-3 promotes wound healing in infected diabetic wounds / T. Hirsch, M. Spielmann, B. Zuhaili [et al.] // J. Gene Med. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 220-228.
15. Iwasaki, A. Control of adaptive immunity by the innate immune system / A. Iwasaki, R. Medzhitov // Nat. Immunol. – 2015. – Vol. 16, № 4. – P. 343-353.
16. Kalita, A. Role of human neutrophil peptide-1 as a possible adjunct to antituberculosis chemotherapy / A. Kalita, I. Verma, G. K. Khuller // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190, № 8. – P. 1476-1480.
17. Kim, C. Human alpha-defensins neutralize anthrax lethal toxin and protect against its fatal consequences / C. Kim, N. Gajendran, H.-W. Mittrücker [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2005. – Vol. 102, № 13. – P. 4830-4835.
18. Kirby, J. The lysozyme mechanism sorted – after 50 years / J. Kirby // Nat. Struct. Biol. – 2001. – Vol. 8, № 9. – P. 737-739.
19. Li, Y.-X. Upregulated expression of human alpha-defensins 1, 2 and 3 in hypercholesteremia and its relationship with serum lipid levels / Y.-X. Li, C.-Q. Lin, D.-Y. Shi [et al.] // Hum. Immunol. – 2014. – Vol. 75, № 11. – P. 1104-1109.
20. Martínez, J. L. Emergence and spread of antibiotic resistance: setting a parameter space / J. L. Martínez, F. Baquero // Ups. J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 119, № 2. – P. 68-77.
21. Martinez, J. L. A global view of antibiotic resistance / J. L. Martinez, A. Fajardo, L. Garmendia [et al.] // FEMS Microbiol. Rev. – 2009. – Vol. 33, № 1. – P. 44-65.
22. Németh, B. C. Relevance of α-defensins (HNP1-3) and defensin β-1 in diabetes / B. C. Németh, F. Somogyvári, Y. Mándi [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 21. – P. 9128-9137.
23. Peters, B. M. Antimicrobial Peptides: Primeval Molecules or Future Drugs? / B. M. Peters, M. E. Shirtliff, M. A. Jabra-Rizk // PLoS Pathog. – 2010. – Vol. 6, № 10. – e1001067.
24. Rodríguez-García, M. Increased α-defensins 1-3 production by dendritic cells in HIV-infected individuals is associated with slower disease progression / M. Rodríguez-García, N. Climent, H. Oliva [et al.] // PLoS One – 2010. – Vol. 5, № 2. – P. 8-10.
25. Scudiero, O. Design and activity of a cyclic mini-α-defensin analog: a novel antimicrobial tool / O. Scudiero, E. Nigro, M. Cantisani [et al.] // Int. J. Nanomedicine – 2015. – Vol. 10. – P. 6523-6539.
26. Selsted, M. E. Mammalian defensins in the antimicrobial immune response / M. E. Selsted, A. J. Ouellette // Nat. Immunol. – 2005. – Vol. 6, № 6. – P. 551-557.

27. Wang, G. Human Antimicrobial Peptides and Proteins / G. Wang // Pharmaceuticals. – 2014. – Vol. 7, № 5. – P. 545-594.
28. Wang, Y. S. Intratumoral expression of mature human neutrophil peptide-1 mediates antitumor immunity in mice / Y. S. Wang, D. Li, H. S. Shi [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15, № 22. – P. 6901-6911.
29. Watt, A. D. Peripheral α-defensins 1 and 2 are elevated in Alzheimer's disease / A. D. Watt, K. A. Perez, C.-S. Ang [et al.] // J. Alzheimers. Dis. – 2015. – Vol. 44, № 4. – P. 1131-1143.
30. Williams, W. M. Antimicrobial peptide α-defensin-1 expression is upregulated in Alzheimer's brain / W. M. Williams, S. Torres, S. L. Siedlak [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2013. – Vol. 10, № 1. – P. 127.
31. Xu, N. Human alpha-defensin-1 inhibits growth of human lung adenocarcinoma xenograft in nude mice / N. Xu, Y.-S. Wang, W.-B. Pan [et al.] // Mol. Cancer Ther. – 2008. – Vol. 7, № 6. – P. 1588-1597.
32. Yamaguchi, Y. Antimicrobial peptide defensin: Identification of novel isoforms and the characterization of their physiological roles and their significance in the pathogenesis of diseases / Y. Yamaguchi, Y. Ouchi // Proc. Japan Acad. Ser. B. – 2012. – Vol. 88. – P. 152-166.
33. Zasloff, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms / M. Zasloff // Nature. – 2002. – Vol. 415. – P 389-395.
34. Zeya, H. I. Antibacterial and Enzymic Basic Proteins from Leukocyte Lysosomes: Separation and Identification / H. I. Zeya, J. K. Spitznagel // Science. – 1963. – Vol. 142. – P. 1085-1087.
35. Zhao, X. LAMP: A Database Linking Antimicrobial Peptides / X. Zhao, H. Wu, H. Lu [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 1-6.

ДЕФЕНЗИНЫ. РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

А. Д. БОЛАТЧИЕВ, В. А. БАТУРИН
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В обзоре описана актуальность изучения антимикробных пептидов и обозначен возможный диапазон клинического применения этих соединений. Продемонстрировано, что дефензины имеют большие перспективы применения в качестве антимикробных препаратов, так как характеризуются высокой противомикробной активностью, безопасностью и отсутствием формирования с течением времени резистентности.

Ключевые слова: патоген, антимикробные пептиды, дефензины

DEFENSINS. THE ROLE IN HUMAN PATHOLOGY AND APPLICATION PROSPECTS

A. D. BOLATCHIEV, V. A. BATURIN
Stavropol State Medical University, Stavropol

The review describes the relevance of the study of antimicrobial peptides and identifies the possible range of clinical use of these compounds. It demonstrates that defensins have great potential use as antimicrobial agents because they are characterized by a high antibacterial activity, safety and lack of formation of resistance over time.

Key words: pathogen, antimicrobial peptides, defensins

УДК 616.5: 617-089

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ХИМИЧЕСКИЙ ПИЛИНГ

Е. В. Бронникова[1], Н. В. Чеботарёва[2], В. В. Чеботарёв[1], М. С. Асхаков[1]

[1] ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь
[2] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Бронникова Екатерина Васильевна, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89187813337; e-mail: k.bronnikova@mail.ru

Чеботарёва Наталья Вячеславовна, д. м. н., профессор кафедры дерматовенерологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва;
тел.: 89624450857; e-mail: nchvg@mail.ru

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

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

Во всем мире сегодня растет популярность химического пилинга, при этом постоянно пересматриваются и совершенствуются старые методы, появляются новые [1]. Пилинг кожи с помощью химических агентов эволюционировал на протяжении тысяч лет из натуральных продуктов: молока, меда, горчицы, серы, известняка [6]. Древние греки и римляне для этих целей использовали виноградный и лимонный соки.

Известный немецкий дерматолог Унна в 1882 году первым стал применять салициловую кислоту, трихлоруксусную кислоту, резорцин для решения дермато-косметических проблем. В 1950-е и 1960-е годы, врачи начали понимать и методично улучшать существующие химические растворы для стандартизации методики и препараты для получения более точных результатов [6]. В 1962 г. Айрес доложил о проведенных гистологических исследованиях кожи пациентов, подвергшихся обработке трихлоруксусной кислотой (ТСА) [2]. В этом же году американец Литтон продемонстрировал результаты фенолового пилинга [2]. С семидесятых годов XX века пилинги с трихлоруксусной кислотой широко использовали в дерматокосметологической практике [1, 2]. В начале 90-х годов набирают популярность альфагидроксикислоты [2, 5].

Химический пилинг (от английского «to peel» – «очищать», «снимать кожицу») – это процедура нанесения на кожу различных химических агентов для получения контролируемого по глубине повреждения [2].

Основные классификации химического пилинга исходят из того, что эффект этой процедуры зависит лишь от кислотности используемого состава [3, 6]. Чаще всего химические пилинги по глубине проникновения в кожу делят на поверхностные, срединные и глубокие.

Поверхностный пилинг оказывает воздействие в пределах только рогового слоя эпидермиса. Является самым щадящим видом химического пилинга [2]. Он рекомендуется для молодой проблемной кожи, лечения акне и поствоспалительной эритемы, умеренно выраженного фотостарения, актинического кератоза, солнечного лентиго и пигментной дисхромии [6]. После подобного пилинга пациенты могут продолжать обычный образ жизни, однако эффект длится не долго, что требует повторных курсов.

Срединный пилинг оказывает воздействие в пределах всего рогового слоя эпидермиса (до базальной мембраны). После этого пилинга требуется домашний режим в течение недели, так как на лице сохраняется гиперемия и происходит мелко- или крупнопластинчатое шелушение. Эффект держится долго, повторные курсы возможны только через год.

Глубокий химический пилинг может затрагивать, наряду со всеми слоями эпидермиса, папиллярную дерму [2]. Процедура проводится под анестезией, поскольку представляет собой не что иное, как химический ожог кожи лица с последующей регенерацией эпидермиса. Направлена на удаление глубоких морщин и рубцов [6]. Эффект держится до нескольких лет, но глубокий пилинг можно делать только один раз. Реабилитационный период длится около 5 месяцев.

Глубина воздействия химического пилинга зависит от используемого вещества и его процента в его составе [2, 6].

На сегодняшний день показаниями для химического пилинга являются: жирная кожа с расширенными порами, проблемная кожа (акне, постакне, комедоны), гиперпигментации, возрастные изменения кожи, фотостарение кожи, рубцы, кожа с низким тонусом, дряблая кожа, подготовительный этап перед более серьезными и глубокими косметическими процедурами.

К средствам, используемым для поверхностного и поверхностно-срединного пилинга, относятся альфа-гидроксикислоты в концентрации 30-70 %, комплексы альфа- и бета-гидроксикислот, салициловая кислота до 20 %, раствор Джесснера, ретиноевая кислота 5-10 %, ТСА в концентрации до 15 %, фитиновая кислота [2, 3]. При срединном пилинге применяют ТСА в концентрации 20-35 %, салициловую кислоту до 30 %, низкие проценты фенола. Для проведения глубокого пилинга нужны ТСА в концентрации 35-50 % и фенол в высоких концентрациях [2].

Перед процедурой у всех пациентов требуется тщательно собрать анамнез, изучить свойства кожи, включая предварительные процедуры по уходу за кожей 6]. Также необходимо определить показания и противопоказания для пилинга, тип кожи пациента по Фицпатрику (табл. 1), правильно выбрать вид пилинга по действующему веществу, глубине проникновения в кожу, количеству процедур [4].

Таблица 1

Классификация типов кожи по Фицпатрику

Типы кожи	Цвет кожи	Характеристики
I тип	Белая, очень светлая; рыжие, белокурые волосы; голубые глаза; веснушки	Постоянно обгорает, никогда не загорает
II тип	Белая, очень светлая; рыжие, белокурые волосы; голубые, карие или зеленые глаза	Бывают солнечные ожоги, загорает с трудом
III тип	Кремового цвета; светлые глаза, волосы любого цвета; очень распространенный тип	Иногда обгорает, загорает постепенно
IV тип	Смуглая; характерна для жителей средиземноморья и Кавказа	Редко обгорает, загорает легко
V тип	Очень смуглая; средне-восточный тип	Обгорает очень редко, Загорает очень легко
VI тип	Черная	Никогда не бывает солнечных ожогов, загорает очень легко

Типы кожи с I по IV относятся к белой расе, тип кожи V – к жёлтой расе, а тип кожи VI – к чёрной расе.

У пациентов с тёмной кожей существует большая опасность получения постпилинговой гиперпигментации. Поэтому, при проведении поверхностного пилинга таким пациентам необходимо провести подготовку депигментирующими препаратами, включающими азелаиновую, фитиновую кислоты, ретинол и др., по крайней мере, в течение одного кожного цикла (один месяц), а также включать эти препараты в постпилинговый уход [2]. Проводить пилинги с трихлоруксусной кислотой больным с темной кожей не рекомендуется [3].

В ответ на повреждающее воздействие пилинга в коже возникают неспецифическое воспаление, усиление отшелушивания рогового слоя, увеличение скорости деления клеток базального слоя, активация меланоцитов и ферментов, разрушающих межклеточное вещество дермы, активация синтеза компонентов межклеточного вещества дермы, секреция ламеллярных гранул, содержащих липиды эпидермального барьера, повышение скорости синтеза эпидермальных липидов [3, 6].

При проведении поверхностного пилинга клинические проявления обычно очень скудные. В связи с тем, что повреждение клеток распространяется только на роговой слой (слой омертвевших клеток), не происходит образования корочек.

Срединный химический пилинг всегда затрагивает слои живых клеток эпидермиса [5]. Для него характерен «фрост»-эффект (эффект инея), который обусловлен денатурацией белковых структур живых клеток эпидермиса [2]. В последующем в области пилинга образуется плотная корочка, которая постепенно отторгается в течение 7-10 дней [2]. После полного отшелушивания на протяжении 2-3 недель может сохраняться эритема [1, 2].

При глубоком пилинге происходит повреждение не только всех глубоких слоёв эпидермиса, но и верхушек сосочков папиллярной дермы. При этом отмечаются множественные точечные кровоизлияния, истечение тканевой жидкости. Образующийся в последующем струп самостоятельно отходит в течение 2-х недель. Длительность эритемы составляет несколько месяцев [2].

Сразу после воздействия на кожу срединного химического пилинга возникают: коагуляционный некроз эпидермиса, воспалительные явления, выраженная гиперемия, отек и местами слияние коллагеновых волокон в гомогенную массу. На 3-4-е сутки в дерме усиливается васкуляризация, появляется большое количество фибробластов, а в эпидермисе отмечаются признаки регенерации [2]. На 7-е сутки реэпителизация практически заканчивается [6]. В дерме наблюдают уменьшение отечности и сглаженность сосочкового слоя, по-прежнему большое количество фибробластов и выраженную васкуляризацию, увеличение количества и толщины коллагеновых волокон [2]. В процессе дальнейшего заживления новые коллагеновые и эластические волокна становятся ориентированными горизонтально, параллельно поверхности кожи. Это вызывает сокращение площади, увеличение плотности и натяжения кожи, в результате чего возникает эффект ее разглаживания [2, 3].

Одним из самых популярных в косметологической практике является пилинг на основе **гидроксикислот** [3, 5, 6]. К ним относятся *альфа-гидроксикислоты (АНА), бета-гидроксикислоты* и новое поколение – *полигидроксикислоты* [2, 5].

Гидроксикислотой называется органическое вещество, у которого, наряду с кислотной (карбоксильной) группой – COOH, имеется спиртовая (гидроксильная) группа – OH [2]. Согласно химической номенклатуре углеродный атом, к которому присоединена карбоксильная группа, обозначают буквой альфа, следующий за ним углерод – бета и так далее [2]. Последние работы зарубежных авторов показывают, что ослабление сцепления корнеоцитов при воздействии на них альфа-гидроксикислот осуществляется за счет снижения концентрации ионов кальция в эпидермисе путем их связывания (хелирования) [5]. Снижение количества кальция приводит к нарушению сцепления клеток и их дальнейшей эксфолиации [2]. Это служит сигналом к делению лежащих ниже кератиноцитов, при этом жизненный цикл клеток эпидермиса сокращается. Вместе с тем, уменьшается толщина рогового слоя. Научно доказано прямое стимулирующее влияние кислоты на синтез фибробластами коллагена I типа [5]. Под влиянием кислоты также усиливается выработка кератиноцитами медиаторов, в частности, интерлейкина-1, влияющих на деградацию межклеточного матрикса дермы и синтез нового коллагена [2].

Молочная и гликолевая кислоты подавляют образование меланина путем ингибирования активности тиразиназы [5]. Гигроскопичные молекулы АНА способны связывать воду и, проникая в кожу, доставлять ее в глубокие слои эпидермиса [5]. Они стимулируют синтез гликозаминогликанов, повышая уровень гиалуроновой кислоты, как в эпидермисе, так и в дерме, что увеличивает влагоудерживающие свойства кожи [2]. АНА оказывают влияние на медиаторы воспаления [2, 5]. Антиоксидантные свойства АНА выражены не очень сильно. Однако при сочетании АНА с другими антиоксидантами проявляется эффект синергизма [2].

Гликолевая кислота содержится в сахарном тростнике, зеленом винограде [2]. Среди АНА имеет самую маленькую молекулярную массу, поэтому легко проникает через эпидермальный барьер и оказывает наиболее выраженный эффект.

Яблочная кислота присутствует во многих фруктах, особенно в яблоках и помидорах [2]. Помимо отшелушивающего действия, стимулирует клетки, усиливая клеточный метаболизм.

Винная кислота содержится в свободном или этерифицированном виде в зрелом винограде, старом вине, апельсинах [2]. Обладает отше-

лушивающим, отбеливающим и увлажняющим действием [3].

Лимонная кислота является компонентом плодов цитрусовых (лимон, лайм, грейпфрут, апельсин) [2]. Обладает самой высокой молекулярной массой среди перечисленных альфа-гидроксикислот (АНА) [3]. Оказывает на кожу отбеливающее воздействие, которое усиливается в присутствии винной кислоты. Характеризуется антиоксидантными и бактерицидными свойствами.

Безопасность и эффективность АНА-содержащего косметического средства определяется в первую очередь pH и лишь потом концентрацией в нем АНА [3]. От pH зависит раздражающий потенциал данного продукта. Пороговым значением pH, ниже которого раздражающий потенциал резко возрастает, является 3,5 [2]. АНА-препараты условно делят на косметические (можно купить без рецепта и использовать долго) и медикаментозные – средства, которые применяют под наблюдением специалиста в амбулаторных условиях.

Кислотность или pH – это обратный десятичный логарифм концентрации ионов водорода [2, 3]. Например, pH=5 будет означать, что концентрация ионов водорода равна 10 ммоль/л [2, 3]. При снижении pH концентрация ионов водорода повышается, раздражающее действие препарата увеличивается [2]. Свободные нервные окончания (С-волокна), располагающиеся в эпидермисе, реагируют на химические раздражители [3]. У пациента возникает ощущение зуда, жжения. При сильном раздражении С-волокна вырабатывают вещества, запускающие воспалительную реакцию. Чем ниже pH, тем выше воспалительный потенциал [2].

Большое значение в развитии воспалительной реакции играет и экспозиция кислоты на коже. С увеличением времени возрастают вероятность проникновения ее в слои живых клеток и их повреждение. Поэтому АНА-пилинг всегда необходимо полностью удалять с поверхности кожи [3]. Делается это с помощью специальных нейтрализаторов или воды. С целью уменьшения раздражения производители вводят в раствор кислоты буфер – вещество, которое адсорбирует ионы водорода. Препараты, содержащие буфер, минимально раздражают кожу, но их эффективность ниже. Установлено, что наиболее выраженным омолаживающим действием обладает АНА-пилинг в высоких концентрациях и с низким pH [2].

Миндальный пилинг, сохраняя все свойства альфа-гидроксикислот, обладает выраженной противовоспалительной и антибактериальной активностью [2]. Это происходит за счет того, что химическая структура миндальной кислоты схожа с некоторыми антибиотиками [3]. Миндальная кислота, в отличие от гликолевой, не обладает фотосенсибилизирующим действием. Миндальный пилинг более поверхностный, дает меньшее раздражающее действие. Его можно проводить на тонкой, чувствительной коже с явлениями куперoза. Безопасен при работе с кожей III-VI фототипов по Фицпатрику [4].

Полигидроксикислоты (PHA) – это карбоксильные кислоты, имеющие несколько гидроксильных групп [2]. К ним относится глюконолактон. Если к полигидроксикислоте присоединена молекула сахара – это бионовая кислота или полигидроксибионовая кислота. Типичный представитель – лактобионовая кислота. Наличие нескольких гидроксильных групп обеспечивает более выраженные влагоудерживающие свойства, поскольку они в большей степени притягивают воду с образованием водородных связей. У лактобионовой кислоты выявлен значительный антиоксидантный эффект, она нейтрализует свободные радикалы за счет формирования комплексов с железом [2]. Лактобионовая кислота ингибирует матриксные металопротеиназы, что способствует замедлению старения кожи [3]. Обладая всеми положительными эффектами АНА, эти кислоты не раздражают кожу. Таким образом, пилинг на основе полигидроксикислот можно рекомендовать для проведения процедур пациентам с чувствительной кожей.

К бета-гидроксикислотам относят салициловую кислоту, хотя, с химической точки зрения, это не совсем верно, так как в ее формуле гидроксильная и карбоксильная группы прикрепляются к бензольному кольцу [2]. Салициловая кислота, наряду с отшелушивающим действием, обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Кроме того, салициловая кислота, будучи липофильной, легко проникает через кожное сало в волосяной фолликул, за счет чего достигается выраженный комедонолитический эффект [2, 3].

Таким образом, особенностью салициловых пилингов является то, что их можно применять при активном акне без риска обострения [2]. Салициловая кислота, в отличие от альфа-гидрокислот, не нуждается в нейтрализации. Необходимо помнить о токсичности салициловой кислоты и не применять ее на больших площадях кожной поверхности. Даже средства для домашнего применения, где салициловая кислота содержится в небольших концентрациях, не нужно употреблять при беременности, лактации [3]. Использование данных средств противопоказано при наличии аллергии на ацетилсалициловую кислоту [2].

Пилинг Джесснера – это комбинированный пилинг. В его состав включены молочная, салициловая кислоты и резорцин в равных частях. Обладает выраженным эксфолиирующим, комедонолитическим, депигментирующим действием. Данный пилинг относится к поверхностным, но при нанесении нескольких слоев результаты приближаются к срединному [3]. Раствор наносится послойно и используется для лечения акне и гиперпигментации [3, 6].

Ретиноевый пилинг по механизму действия принципиально отличается от всех остальных. Ретиноиды взаимодействуют с ядерными рецепторами кератиноцитов, меланоцитов и фибробластов [2]. За счет этого они нормализуют процессы

дифференцировки и кератинизации в эпидермисе, уменьшают выработку меланина, стимулируют ангиогенез, замедляют проявления возрастных изменений в коже [1]. Ретиноевый пилинг относится к поверхностному пилингу, но по результатам его можно сравнить со срединным [1, 2]. Используется при акне, фотостарении, лентиго и морщинах [6]. Применяя этот пилинг, всегда нужно помнить о побочных действиях ретинола. Во избежание тератогенного эффекта ни в коем случае не применять его у беременных женщин [3]. Кроме того, не рекомендуется проводить процедуры ретиноевого пилинга при нарушении целостности кожи, наличии демодекоза, герпеса, папиллом, мелких ран, воспалительного процесса кожи, соматических заболеваний, сразу после длительного пребывания в солярии, в случаях приема антибиотиков за две недели до начала процедуры, при медленном заживлении ран.

На современном рынке компании-производители предлагают комбинированные пилинги [2]. В их состав включены, кроме, гликолевой кислоты, вещества с выраженным депигментирующим действием, противовоспалительные и себорегулирующие компоненты для проблемной кожи или вещества с антивозрастной направленностью, что облегчает выбор пилинга.

Пилинги с трихлоруксусной кислотой являются наиболее распространенными среди глубоких пилингов, используемых для реконструкции кожи и улучшения ее текстуры, упругости, пигментации и др. [6].

ТСА – органическая кислота средней силы, в растворах стабильна в течение длительного времени. Она обладает бактерицидным и кератолитическим действием. Молекулы ТСА способны проникать в различные слои кожи (вплоть до сетчатого слоя дермы) [2]. Глубина проникновения ТСА регулируется [3]. Для достижения нужной глубины варьировать можно как процентом ТСА, так и количеством нанесения слоев одного пилинга [2].

Варианты пилингов с трихлоруксусной кислотой по глубине воздействия отражены в таблице 2.

Таблица 2

Виды ТСА-пилинга

Виды пилинга	Глубина воздействия	Химические агенты
Очень поверхностный	Роговой слой эпидермиса	10 % ТСА (1 слой)
Поверхностный	Эпидермис частично или полностью	10-15 % ТСА
Срединный	Эпидермис и частично сосочковая дерма	25-30 % ТСА
Глубокий	Эпидермис, папиллярная дерма	40 % ТСА (наносится локально)

В тканях ТСА взаимодействует с белками, вызывая их коагуляцию, при этом кислота инактивируется [6]. Такой механизм внутренней «нейтрализации» исключает системное действие кислоты и определяет отсутствие необходимости удалять кислоту с поверхности кожи. Проникая в кожу, ТСА вызывает коагуляцию белков, что сопровождается появлением на коже так называемого «фроста» («заиндевения»). Благодаря качественным параметрам «фроста» (цвет и консистенция) можно относительно точно определить уровень проникновения ТСА. При поверхностном воздействии пилинга, когда затрагивается только роговой слой, на коже наблюдается лишь эритема, «фрост» отсутствует. Если видим «фрост» в виде облачков и точек, то это свидетельствует о проникновении кислоты в слои живых клеток эпидермиса [2]. В случае проникновения ТСА до уровня базальной мембраны в процессе процедуры появляется равномерный белый «фрост» на фоне выраженной эритемы. Если видим «глухой» белый плотный «фрост», глубина проникновения – сосочковая дерма [2, 3]. После процедуры продолжительность пребывания на коже «фроста» прямо пропорциональна концентрации ТСА. При применении ТСА в невысокой концентрации «фрост» исчезает через несколько минут, а при использовании концентрированных растворов держится в течение 20-30 мин, а иногда и дольше [2]. Важной особенностью ТСА является ее выраженный прижигающий эффект с образованием струпа, препятствующего дальнейшей пенетрации и резорбции кислоты.

Основу любого химического пилинга составляет **подготовка кожи пациента**. Задачей предварительного этапа является выравнивание эпидермиса, снижение риска гиперпигментации и ускорение заживления. Играет роль и психологическая подготовка пациента к процедуре [3]. Правильная подготовка кожи непосредственно перед пилингом обеспечивает более равномерное воздействие средства. Перед использованием всех видов химических пилингов необходимо рекомендовать пациентам отменить прием ароматических ретиноидов за неделю, а системных ретиноидов за 6 месяцев до процедуры, так как они усиливают процесс отшелушивания эпителия и уменьшают объем сальных желез. Это в свою очередь способствует увеличению глубины проникновения пилинга и соответственно приводит к ожогу кожи, развитию постпилинговых осложнений (гипо- и гиперпигментаций, атрофических изменений кожи).

Если планируется проведение гликолевого пилинга с высоким процентом кислоты и низким pH или пилинга с трихлоруксусной кислотой, то кожа должна быть специальным образом обработана в домашних условиях в течение двух недель перед процедурой. С этой целью используются крема с низким процентом кислот [2, 3]. Для предпилинговой подготовки лицам с проблемной кожей можно наносить препараты, содержащие азелаиновую кислоту [2]. Но за день до прове-

дения процедуры пилинга кислотосодержащие средства следует отменить. В качестве предпилинговой подготовки, вместо домашнего ухода, можно в условиях салона сделать несколько раз пилинг с низким процентом гликолевой кислоты. Для лиц с пигментными пятнами в предпилинговую подготовку включают препараты, содержащие, помимо кислот, компоненты, тормозящие тиразиназу (арбутин и др.). Кожу готовят в течение трех недель [2].

Ретиноевый пилинг не требует специальной подготовки [1, 2].

Предпилинговая подготовка необходима для адаптации кожи к высоким процентам кислот и для выравнивания поверхности рогового слоя [2]. В этом случае агрессивные пилинговые составы проникают в кожу равномерно, уменьшая риск осложнений [6].

Успех процедуры зависит и от правильно проведённого **постпилингового ухода**. В этот период необходимо хорошо увлажнять кожу [6]. Для этих целей используют косметические препараты, содержащие гиалуроновую кислоту с большой молекулярной массой, хитозан и др. Влажная среда необходима для создания условий слаженной работы клеток, с целью восстановления нарушенного кожного барьера и для восполнения потерянной жидкости [2]. Для благоприятного протекания постпилингового периода хорошо использовать средства многопланового действия. Препараты, содержащие алоэ вера, кроме увлажнения, уменьшают воспаление, усиливают микроциркуляцию, снижают бактериальную колонизацию, способствуют репарации кожи. Пантенолсодержащие косметические продукты увеличивают синтез липидов, что способствует быстрейшему восстановлению кожного барьера, ускорению регенерации [2].

Установлено, что при образовании ран на коже в физиологических условиях повышается уровень цинка, так как он необходим для репарации, обладает противовоспалительным эффектом и антиоксидантной активностью [6]. Поэтому применение цинксодержащих препаратов в постпилинговый период значительно улучшает регенерацию кожи [2, 6]. В ранний постпилинговый период не рекомендуется использовать антиоксиданты, а на более поздних этапах, когда собственная антиоксидантная система истощена, ее следует поддержать, используя наружные средства, содержащие витамины С и Е, биофлавоноиды – экстракт зеленого чая, косточек винограда и др. Для восстановления кожного барьера показаны поливитамины внутрь, биологические добавки и/или топические средства, содержащие незаменимые жирные кислоты. При использовании всех видов пилингов в постпилинговый период необходима фотозащита с высоким SPF, независимо от действующего вещества [2].

Осложнения после применения пилинга необходимо отличать от ожидаемых реакций.

К **ожидаемым реакциям** можно отнести дегидратацию эпидермиса, что проявляется стянутостью, дискомфортом, шелушением кожи [2]. Степень выраженности шелушения зависит от вида пилинга [6]. При использовании поверхностного пилинга с альфа-гидроксикислотами ожидается мелкопластинчатое шелушение, которое сохраняется не более 1-3 дней [2, 3]. Салициловый пилинг (20-30 %), пилинг с трихлоруксусной кислотой (20-40 %), пилинг Джесснера и др. дают крупнопластинчатое шелушение до семи дней. Эритема также относится к ожидаемым реакциям. При применении АНА-пилинга она сохраняется в течение нескольких часов, а после пилинга Джесснера, пилинга с трихлоруксусной кислотой до 15 % эритема может наблюдаться 1-2 дня. При применении пилинга с трихлоруксусной кислотой 25-30 %, ретиноевого пилинга эритема наблюдается в течение 3-5 дней [2].

Отечность не характерна после применения АНА-пилинга, а после процедур с использованием пилинга с трихлоруксусной кислотой в высоких концентрациях – это закономерная реакция. Отечность в этом случае обусловлена выбросом огромного количества провоспалительных медиаторов, в том числе гистамина, брадикинина.

К **осложнениям** относится обострение герпетической инфекции [2]. Процесс может распространиться по всей коже лица с последующим формированием рубцов. С целью предотвращения этого осложнения необходимо тщательно собирать герпетический анамнез [2-4]. При наличии указаний, что пациент несколько раз в год страдает обострениями герпетической инфекции, назначается противорецидивная терапия. Нельзя проводить процедуры в момент, когда имеются клинические проявления герпеса любой локализации.

Инфицирование, тоже относящееся к осложнениям пилинга, проявляется пустулами, гнойными корочками. В этом случае решается вопрос о применении антибиотиков наружно или внутрь, что будет зависеть от выраженности клинических проявлений [2].

Аллергические реакции, как осложнение пилинга, наблюдаются реже. Они проявляются нарастающими зудом, гиперемией и отеком. Для лечения рекомендуется применение антигистаминных препаратов внутрь или дипроспана внутримышечно. Наружно используются нефторированные топические кортикостероиды, разрешенные для применения в области лица [2].

Ожидаемые после пилинга отек и гиперемия могут сохраняться на коже дольше положенного срока. Это свидетельствует о том, что повреждающее действие пилинга превосходит индивидуальные регенераторные возможности кожи [1]. Для купирования такого состояния необходима противовоспалительная терапия: нестероидные противовоспалительные препараты, наружно – кремы, содержащие нефторированные кортикостероиды [3].

Постпилинговое воспаление может спровоцировать появление постпилинговой гиперпигментации, наблюдающейся в группах риска, к ко-

торым относятся лица, применяющие оральные контрацептивы, имеющие сопутствующие эндокринологические заболевания, отмечающие в анамнезе склонность к гиперпигментации [2, 3]. Нельзя проводить пилинги с трихлоруксусной кислотой людям с высоким фототипом по Фицпатрику [4]. При необходимости проведения ТСА-пилинга пациентам с III-IV фототипами по Фицпатрику необходима предпилинговая подготовка в течение одного месяца, включающая препараты, содержащие ингибиторы тиразиназы или другие препараты подавляющие меланогенез (ретинол, коевую, аскорбиновую, азелаиновую кислоты и др.) [2, 4].

При появлении пигментации можно рекомендовать мезотерапию с отбеливающими компонентами, озонотерапию внутрикожно. Решение о виде пилинга будет зависеть от проблемы, имеющейся у пациента [6]. В случае наличия активного акне III или IV стадии не рекомендуется раздражать кожу [2]. При I или II стадии можно назначить салициловый пилинг, а также пилинг, содержащий азелаиновую кислоту и другие компоненты с выраженной противовоспалительной активностью. Применяя гликолевую кислоту при акне, необходимо помнить, что ее содержание не должно превышать 25 % [2, 3]. При наличии единичных воспалительных элементов на лице можно использовать миндальный пилинг, пилинг Джесснера [3, 5].

Для решения проблемы старения используют гликолевый пилинг 50-90 %, ретиноевый пилинг, пилинг с трихлоруксусной кислотой. На стрии назначают пилинг с трихлоруксусной кислотой в высоких концентрациях, пилинг Джесснера [1].

Если у пациента наблюдается гиперпигментация, можно применять ретиноевый, азелаиновый пилинг, пилинг с молочной кислотой [1]. Гликолевый пилинг с низким pH может дать поствоспалительную гиперпигментацию в качестве осложнения, поэтому он не рекомендуется для коррекции данной проблемы.

На рубцы, постакне, в случае ремиссии акне в течение, как минимум, нескольких месяцев можно рекомендовать пилинг с трихлоруксусной кислотой в концентрации 20-30 %, пилинг Джесснера, салициловый пилинг [1, 3]. Если ремиссия акне недостаточно стойкая, любой пилинг может вызвать обострение заболевания.

Общими противопоказания для процедуры химического пилинга являются: индивидуальная непереносимость ингредиентов пилингового состава, обширное нарушение целостности кожного покрова в месте предполагаемого воздействия, активные проявления герпеса, аллергические дерматозы в стадии обострения, склонность к образованию келлоидов, беременность, лактация, тяжелые соматические заболевания, депрессивное состояние и неуравновешенность психики.

Действие химического пилинга зависит от глубины повреждения кожи, а эффективность и риск осложнений возрастает с увеличением глубины [6]. Перед проведением пилинга необходимо оценить состояние кожи пациента, ее толщину, чувствительность, возможности репарации [2].

Поверхностный и срединный пилинги необходимо проводить курсами для достижения хорошего эффекта с описанием пациенту предполагаемой реакции кожи в первые дни после пилинга, подробным обсуждением возможных осложнений [2].

Таким образом, химический пилинг остается актуальной для врачебной косметологии процедурой, задачами которой являются – эксфолиация ороговевших клеток эпидермиса (приводящая к пролиферации клеток базального слоя), устранение недостатков и проблем кожи (благодаря эксфолиации и конкретным свойствам кислот), мобилизация регенерирующей и защитной функций кожи (за счет стрессового действия кислот). Как и любые медицинские вмешательства современный пилинг может вызывать осложнения, но вероятность их развития резко снижается, если процедура проводится компетентным врачом, умеющим тщательно подготавливать кожу пациентов к пилингу и грамотно проводить постпилинговый уход за ней.

Литература

1. Чеботарев, В. В. Практическая косметология: руководство для врачей / В. В. Чеботарев, Н. В. Чеботарева. — Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2016. – 288 с.
2. Чеботарева, Н. В. Теоретические и практические аспекты успешной работы врача-косметолога: руководство для врачей / под ред. проф. В. В. Чеботарева. – Ставрополь: Изд-во СтГМУ, 2015. – 140 с.
3. Berson, D. Clinical efficacy and tolerance of a chemical peel on women with mild to moderate photodamaged facial skin / D. Berson // J. Am. Acad. Dermatol. – 2016. – Vol. 74 (5). – P. AB25.
4. Haimovic, A. Safety of a picosecond laser with diffractive lens array (DLA) in the treatment of Fitzpatrick skin types IV to VI: A retrospective review / A. Haimovic, J. A. Brauer, B. Cindy [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2016. – Vol. 74 (5). – P. 931-936.
5. Kim, S. J. Impact of chemical peeling combined with negative pressure on human skin / S. J. Kim, I. J. Kang, M. K. Shin [et al.] // Int. J. Cosmetic Sci. – 2016. – Vol. 38 (5). – P. 440-443.
6. Lee, J. C. Mesotherapy, Microneedling, and Chemical Peels / J. C. Lee, M. A. Daniels, M. Z. Roth // Clin. Plastic Surg. – 2016. – Vol. 43 (3). – P. 583–595.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ХИМИЧЕСКИЙ ПИЛИНГ

Е. В. БРОННИКОВА, Н. В. ЧЕБОТАРЁВА, В. В. ЧЕБОТАРЁВ, М. С. АСХАКОВ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь
Российский университет дружбы народов, Москва

В обзоре представлены современные аспекты химического пилинга. Подробно описаны предпилинговая подготовка и постпилинговый уход.

Ключевые слова: химический пилинг, предпилинговая подготовка, постпилинговый уход, гидроксикислоты

THE MODERN VIEW ON CHEMICAL PEELING

E. V. BRONNIKOVA, N. V. CHEBOTAREVA, V. V. CHEBOTAREV, M. S. ASKHAKOV
Stavropol State Medical University, Stavropol
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The review presents the modern aspects of chemical peeling. The preparation pre-peeling and post-peeling care are described in detail.

Key words: chemical peeling, pre-peeling preparation, post-peeling care, hydroxyacids

УДК 616.348.002.33-002.44

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА

П. В. Корой

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Язвенный колит – хроническое прогрессирующее рецидивирующее заболевание толстого кишечника неизвестной этиологии, характеризующееся развитием диффузного иммунного воспалительного процесса в слизистой оболочке с образованием эрозий и язв.

При язвенном колите воспаление никогда не распространяется на тонкую кишку, исключение составляет состояние, обозначаемое термином «ретроградный илеит», однако оно носит временный характер и не является истинным проявлением язвенного колита.

Эпидемиология

Распространенность составляет от 21 до 268 случаев на 100 000, ежегодный прирост заболеваемости – 5-20 случаев на 100 000 населения. Соотношение заболеваемости «город:село» равно 5:1. Наибольшая распространенность отмечается в странах Северной Европы, США, Канаде, Израиле. Пик заболеваемости приходится на возраст 20-40 лет. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины (соотношение 1,4:1).

Этиология и патогенез

Язвенный колит впервые описан S. Wilks. До настоящего времени не установлены этиологические факторы, вызывающие его развитие. Обсуждается роль инфекционных агентов (перенесенные эпидемический паротит, кишечная инфекция связаны с более частой заболеваемостью), генетической предрасположенности (выявление увеличенной внутрисемейной заболеваемости), этнической принадлежности (евреи-ашкенази), лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов, антибиотиков). Курение характеризуется протективным эффектом в отношении язвенного колита.

В случаях генетической предрасположенности под действием повреждающих факторов (бактериальные антигены, токсины, аутоантигены, компоненты пищи) происходит нарушение иммунного ответа в виде селективной активации субпопуляций Т-лимфоцитов, образования иммунных комплексов и выделения медиаторов воспаления. В результате повреждается эпителий, образуются новые антигены, которые способствуют миграции клеток и инфильтрации слизистой оболочки моноцитами и нейтрофилами, выделению новых медиаторов воспаления и вновь – деструкции ткани. Определенную роль в патогенезе играет аномальное взаимодействие между иммунной системой слизистой оболочки и микрофлорой: патогенный инфекционный агент или антигены микрофлоры кишки, проникающие в собственную пластинку слизистой, вызывают аномальный иммунный воспалительный ответ. Доказана роль аутоиммунного компонента с появлением аутоантител к элементам слизистой оболочки толстой кишки, однако антигены, инициирующие иммунный ответ, не идентифицированы.

При язвенном колите воспалительные реакции преимущественно связаны с избыточной продукцией провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и др.), простаглан-

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

динов, лейкотриенов, тромбоксана и дефицитом некоторых противовоспалительных цитокинов.

Классификация

По протяженности поражения:

– дистальный колит (проктит, проктосигмоидит);

– левосторонний колит (от прямой кишки до селезеночного угла);

– субтотальный колит (от прямой кишки до печеночного угла);

– тотальный колит (процесс охватывает всю толстую кишку).

По степени тяжести *(табл. 1)*:

– легкая степень;

– среднетяжелая степень;

– тяжелая степень.

Таблица 1

Классификация язвенного колита по степени тяжести

Симптомы	Степень тяжести		
	легкая	**среднетяжелая**	**тяжелая**
Частота стула в сутки	≤4	4-6	>6
Примесь крови в стуле	незначительная	умеренная	значительная
Лихорадка	отсутствует	субфебрильная	фебрильная
Тахикардия	отсутствует	≤90 в мин.	>90 в мин.
Уровень гемоглобина	>110 г/л	90-100 г/л	<90 г/л
СОЭ	≤30 мм/ч	30-35 мм/ч	>35 мм/ч
Лейкоцитоз	незначительный	умеренный	лейкоцитоз со сдвигом формулы
Похудание	отсутствует	незначительное	выраженное
Симптомы мальабсорбции	отсутствуют	незначительные	выраженные

По степени активности *(табл. 2)*:

– минимальная степень;

– умеренная степень;

– высокая степень.

Таблица 2

Классификация язвенного колита по степени активности

Эндоскопические признаки	Степень активность		
	минимальная	**умеренная**	**высокая**
Гиперемия	диффузная	диффузная	диффузная
Зернистость	нет	есть	выражена
Отек	есть	есть	есть
Сосудистый рисунок	отсутствует	отсутствует	отсутствует
Кровоточивость	петехиальные геморрагии	контактная, умеренно выражена	спонтанная, выражена
Эрозии	единичные	множественные	множественные с изъязвлениями
Язвы	нет	единичные	множественные
Фибрин	нет	есть	обильный
Гной	нет	нет или незначительное количество	много
Локализация изменений	преимущественно прямая кишка	левые отделы толстой кишки	вся толстая кишка

По характеру течения:

– острое течение – менее 6 месяцев от дебюта заболевания (с фульминантным или постепенным началом);

– хроническое непрерывное течение – отсутствие более чем шестимесячных периодов ремиссии;

– хроническое рецидивирующее течение – наличие более чем шестимесячных периодов ремиссии:

- редко рецидивирующее (1 раз в год и реже);
- часто рецидивирующее (2 и более раз в год).

По фазе:

– обострение (рецидив, атака) – появление типичных симптомов или усугубление клинических и/или эндоскопических симптомов заболевания в период спонтанной или медикаментозно поддерживаемой ремиссии;

– ремиссия – исчезновение основных клинических симптомов заболевания и заживление слизистой оболочки толстой кишки:

- клиническая ремиссия – отсутствие примеси крови в кале и императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки;
- эндоскопическая ремиссия – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки;
- гистологическая ремиссия – отсутствие микроскопических признаков воспаления.

Клиническая картина

Заболевание начинается с прямой кишки, затем воспаление распространяется по восходящей на остальные отделы толстой кишки.

Кишечные проявления

Подавляющее число больных (95-100 %) предъявляет жалобы на наличие крови в кале (гематохезию). При дистальном колите кровь чаще покрывает поверхность кала, при проксимальных поражениях характерно смешение кала и крови. Наличие крови в кале может быть от прожилок до профузных кишечных кровотечений.

Второй важнейший симптом – диарея, частота стула – от 4 до 20 раз в сутки, без непереваренной пищи, объем

каловых масс при каждой дефекации бывает небольшим, суточный объем кала составляет 300-800 мл и более. В тяжелых случаях каловые массы практически отсутствуют, и стул состоит из крови, гноя и слизи. Диарея беспокоит преимущественно в ночные и утренние часы. Диарейный синдром наиболее выражен при поражении правой половины толстой кишки.

Тенезмы – болезненные ложные позывы с выделением крови, гноя и слизи («ректальный плевок») практически без каловых масс, часто мучительные, астенизирующие больного. Возникают при высокой активности процесса, прежде всего, в прямой кишке.

Боли менее характерны, чем при болезни Крона, локализуются в проекции толстой кишки, чаще всего в левой подвздошной области, носят схваткообразный характер. Возникают перед дефекацией, уменьшаются после акта дефекации или приема спазмолитиков.

Внекишечные проявления

Внекишечные проявления могут предшествовать развитию кишечных симптомов и выступать на передний план в определенные периоды заболевания. Их частота варьирует от 5 до 20 %. Они подразделяются на связанные с активностью заболевания (возникают одновременно или предшествуют атаке колита и исчезают при стихании обострения); обусловленные отклонениями гомеостаза вследствие нарушений функции кишечника; непосредственно не связанные с активностью заболевания (прогрессируют независимо от выраженности воспаления в кишке и характера течения заболевания).

Лихорадочно-интоксикационный синдром обусловлен высокой активностью воспалительного процесса и нарушением барьерной функции толстой кишки; включает лихорадку, похудание, общую слабость, снижение аппетита.

Метаболические нарушения обусловлены диареей, потерей белка с калом, нарушением всасывания в толстой кишке и включают похудание, обезвоживание, гипопротеинемию, электролитные нарушения (судороги, мышечная слабость, остеопороз и др.), проявления гиповитаминоза.

Анемический синдром связан с хронической кишечной кровопотерей и проявляется общей слабостью, синкопе, учащенным сердцебиением, гипотензией, бледностью кожи и слизистых.

Поражение кожи: узловатая эритема и гангренозная пиодермия, при которых аутоиммунные комплексы оседают в глубоких слоях дермы, вызывая развитие гиперергической реакции и воспаления. Узловатая эритема – выступающие горячие плотные гиперемированные участки кожи в виде узлов диаметром 1-5 см, расположенные на передней поверхности голеней, предплечий. Гангренозная пиодермия локализуется на разгибательной поверхности нижних конечностей, начинается как пустула, затем происходит образование язвы с краями, окруженными эритемой, в центре содержится некротическая ткань с экссудатом. Может носить множественный характер, склонна к рецидивам.

Поражение слизистых: афтозный стоматит, гиперпластические изменения полости рта, редко – вегетирующий гнойный стоматит.

Поражение суставов: периферический артрит, сакроилеит, анкилозирующий спондилит. Артрит может протекать в виде острого асимметричного мигрирующего моно- или олигоартрита коленных и голеностопных суставов (реже локтевых, тазобедренных суставов, суставов кистей и стоп), возникающего во время обострений, с обратным развитием воспалительных изменений или в виде хронического симметричного полиартрита коленных, голеностопных суставов и суставов кистей (пястно-фаланговых), не связанного с кишечными обострениями. Несмотря на выраженные боли и ограничение подвижности в суставах, деструкция суставных тканей (костные эрозии) не выявляется. При анкилозирующем спондилите поражаются позвоночник и илеосакральные сочленения с появлением боли, утренней скованности и ограничением движений в позвоночнике. Часто выявляется антиген HLA B27.

Поражение глаз: эписклериты, ириты, иридоциклиты (боль в глазах, фотофобия, нарушения зрения, головная боль). Возникают при активных формах заболевания, нередко в сочетании с поражениями суставов и узловатой эритемой.

Поражение печени: первичный склерозирующий холангит встречается в 2-7 % случаев, иногда манифестирует до появления кишечных проявлений. Его возникновение чаще ассоциировано с распространенным процессом в кишечнике. На первых этапах протекает бессимптомно, и диагноз ставится на основании результатов ретроградной холангиопанкреатографии (множественные стриктуры желчных путей, чередующиеся с неизмененными участками), в дальнейшем появляются лабораторные и клинические признаки холестаза. В развернутой стадии доминирует картина цирроза печени.

Аутоиммунный гепатит выявляется у 1-5 % больных, часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунным тиреоидитом, гломерулонефритом и др.), в крови определяется повышенный титр аутоантител (антинуклеарных, к гладкой мускулатуре).

Поражение почек: амилоидоз почек (изолированная протеинурия).

Осложнения

Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон) – расширение кишки до 6 см и более, не связанное с обструкцией и приводящее к повышению внутрипросветного давления и явлениям интоксикации. В его основе лежит тяжелое трансмуральное воспаление с развитием паралича гладкомышечных клеток. К факторам риска относятся гипокалиемия, гипомагниемия, проведение ирригоскопии или коло-

носкопии и подготовка кишки к ним при помощи осмотических слабительных, прием антидиарейных препаратов. О токсическом мегаколоне свидетельствуют внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся диареи, вздутие живота, уменьшение или исчезновение кишечных шумов, усиление симптомов интоксикации (усугубление тахикардии, лихорадки, снижение АД). Рентгенологическим критерием токсической дилатации является увеличение диаметра поперечноободочной кишки более 6 см.

Перфорация кишечника часто развивается на фоне токсической дилатации толстой кишки и проявляется внезапным ухудшением состояния больного в виде усугубления заторможенности, симптомов интоксикации, тахикардии. Усиление или появление резких болей на фоне первоначально тяжелого состояния пациента может отсутствовать. Обнаружение перитонеальных симптомов и свободного воздуха в брюшной полости, по данным рентгенологического исследования, подтверждает диагноз.

Возможно возникновение тяжелых *кишечных кровотечений*, которые диагностируются при потере крови более 100 мл в сутки или при объеме каловых масс с визуально определяемой примесью крови более 800 мл в сутки. Косвенно о кровотечении свидетельствует прогрессирующее снижение содержания гемоглобина в крови.

Тромбозы и тромбоэмболии являются проявлением высокой активности язвенного колита, манифестируют на фоне гиперкоагуляции, связанной с повышенным уровнем фибриногена. Наиболее часто возникают тромбозы поверхностных или глубоких вен голеней, реже – илеофеморальный тромбоз, рецидивирующие тромбоэмболии легочной артерии.

Для язвенного колита характерно развитие *колоректального рака*, риск возникновения которого в 7-8 раз выше, чем в общей популяции. К факторам повышенного риска карциномы толстой кишки относятся: длительность заболевания, ранний возраст начала болезни, протяженность поражения, отягощенный наследственный анамнез (в том числе наличие рака толстой кишки у ближайших родственников), сочетание с первичным склерозирующим холангитом, появление ретроградного илеита, выраженная дисплазия слизистой оболочки толстой кишки.

Диагностика

Лабораторные исследования

*Общий анализ кр*ови: повышение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево (свидетельствуют об активности процесса), тромбоцитоз, гипохромная микроцитарная анемия, редко – аутоиммунная гемолитическая анемия.

Общий анализ мочи: без особенностей.

Биохимическое исследование крови: повышение острофазовых маркеров воспаления (α_2- и γ-глобулинов, С-реактивного белка, фибриногена), коррелирующих с активностью болезни; снижение уровня железа, электролитов, возможно снижение общего белка, альбумина.

Иммунологическое исследование: наличие перинуклеарных антинейтрофильных цитоплазматических антител (pANCA).

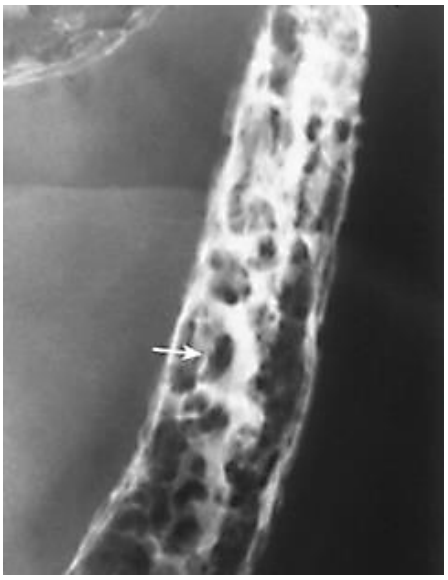
Копрологическое исследование: отсутствие простейших, гельминтов и их яиц, оценка наличия и выраженности гематохезии.

Бактериологическое исследование кала: исключение инфекционного характера заболевания, отсутствие токсинов А и В *Cl. difficile*.

Инструментальные исследования

Обзорная рентгенография брюшной полости используется для диагностики токсической дилатации и перфорации кишечника.

Контрастная рентгенография толстого кишечника: отсутствие гаустрации, выпрямленность контура, ригидность кишки (симптом «водопроводной трубы» или «садового шланга»), сглаженность рельефа, наличие язвенных дефектов, псевдополипов (рис. 1).



А

Б

Рис. 1. Рентгенологическая картина при язвенном колите (А – псевдополипы (стрелка), Б – симптом «водопроводной трубы»).

Ректороманоскопия, колоноскопия: гиперемия и разрыхленность слизистой оболочки кишечника, смазанность сосудистого рисунка, повышенная контактная кровоточивость, язвы и эрозии, «воспалительные» полипы или псевдополипы (ограниченные участки нормальной или гиперплазированной слизистой оболочки между язвенными дефектами) (рис. 2).

Рис. 2. Эндоскопическая картина при язвенном колите (А – картина эндоскопической ремиссии, Б – эритема, уменьшение сосудистого рисунка, В – выраженная эритема, отсутствие сосудистого рисунка, эрозии, Г – спонтанная кровоточивость, язвы).

Морфологическое исследование: диффузная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками с примесью нейтрофилов и эозинофилов, нарушение нормального строения крипт, неглубокие (в пределах слизистой) язвенные поражения, микроабсцессы в поверхностном эпителии, крипт-абсцессы (в просвете крипт), нарушения микроциркуляции, изменения архитектоники желез.

Ультразвуковое исследование брюшной полости: измерение толщины воспалительно измененной стенки кишечника, диаметра кишечного просвета, оценка состояния печени, желчных путей, поджелудочной железы.

Денситометрия: выявление остеопороза даже при отсутствии глюкокортикоидной терапии.

Дифференциальная диагностика

Бактериальные (*Schigella*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*), паразитарные (*Entamoeba enterocolitica*, *Balantidium coli*, *Schistosoma*), вирусные (*Herpes simplex*, *Cytomegalovirus*, ВИЧ-инфекция) энтероколиты, болезнь Крона, ишемический колит, рак толстой кишки, лимфоцитарный колит, коллагеновый колит и др.

Общие принципы лечения

Немедикаментозное лечение характеризуется исключением в период обострения из рациона молочных продуктов, экстрактивных раздражающих веществ, алкоголя и др. Рекомендуется увеличение белка в рационе, ограничение количества жиров, клетчатки, при тяжелом течении – безбалластная, безшлаковая диета. Пациент должен избегать психоэмоциональных и физических перенапряжений, инсоляций, самостоятельного приема лекарств.

Лекарственная терапия

Цель медикаментозного лечения – купирование обострения заболевания, поддержание ремиссии, профилактика осложнений. Включает патогенетическую (препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоиды, цитостатики, антицитокиновые препараты и др.) и симптоматическую терапию.

- *Препараты 5-аминосалициловой кислоты.* Используются при легких и среднетяжелых обострениях язвенного колита в виде монотерапии или комбинации с глюкокортикоидами. При левостороннем и субтотальном колите применяются в виде сочетания пероральных и топических форм, в случаях дистального колита назначаются местно в виде суппозиториев (распределение лекарства в прямой и частично – в сигмовидной кишке), пены и клизм (обеспечивают наиболее глубокое попадание препарата). Механизм действия связан с ингибированием метаболизма арахидоновой кислоты и торможением синтеза и высвобождения лейкотриенов и провоспалительных простагландинов, разрушением свободных радикалов и угнетением продукции провоспалительных цитокинов.
- *Сульфасалазин* под влиянием бактерий в кишечнике расщепляется с образованием 5-АСК и сульфапиридина (является причиной побочных эффектов). В период обострения назначается в суточной дозе от 2,5 до 4-6 г в 3-4 приема, после индукции ремиссии дозу снижают до 1,5-2 г в сутки. Нарушает всасывание фолиевой кислоты, поэтому рекомендуется её добавление.

- *Месалазин* не содержит сульфапиридина и значительно реже вызывает побочные эффекты. Пероральные формы применяются в дозе от 1,5 до 3-4,5 г в сутки, разделенной на 3-4 приема, поддерживающая терапия составляет 1,5 г в сутки. Местно назначается в дозе от 1-4 г 1-2 раза в день, поддерживающая терапия – 0,75-1 г в день. Используются препараты салофальк, пентаса и месакол (предпочтителен при болезни Крона в связи с преимущественным всасыванием в тонкой кишке).
- *Олсалазин* – представляет собой натриевую соль салицилата, которая превращается в 5-АСК. Применяется в качестве поддерживающей терапии в суточной дозе 1-2 г.
- *Балсалазид* – является пролекарством (соединение 5-АСК и аланина); после метаболизма в печени становится активным препаратом. В период обострения используется в дозе 6,75 г в сутки (в три приема), поддерживающая терапия – 1,5 г в сутки (в два приема).

➢ *Глюкокортикоиды.* Применяются при среднетяжелом и тяжелом обострениях. Неэффективны в поддержании ремиссии. Механизм действия связан с блокированием фосфолипазы A_2 и образования арахидоновой кислоты и ее метаболитов, а также с изменением транскрипции генов в ядре, приводящим к снижению продукции провоспалительных цитокинов, простагландинов, лейкотриенов и тромбоксана. К побочным эффектам глюкокортикоидов относятся: кушингоидный синдром, остеопороз, артериальная гипертензия, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, нарушения углеводного обмена и др. Продолжительность глюкокортикоидной терапии не должна превышать 12 недель.

- *Преднизолон* назначается парентерально в дозе до 200-300 мг/сут, перорально в дозе 40-60 мг/сут (0,75-1 мг/кг/сут).
- *Гидрокортизон* используется внутривенно в дозе 500 мг в день или в виде микроклизм в дозе 250 мг в сутки.
- *Метилпреднизолон* применяется перорально в дозе 0,8 мг/кг в сутки.
- *Будесонид* относится к топическим глюкокортикоидам (со сниженным системным действием), всасывается в дистальном отделе подвздошной кишки и в толстой кишке, метаболизируется в печени. Назначается по 9 мг в день в три приема в случаях повышенного риска развития побочных эффектов глюкокортикоидов (остеопороз, гипергликемия и др.).

➢ *Цитостатики.* Являются препаратами второго ряда (резерва) и применяются при резистентных и стероидзависимых формах заболевания. Механизм действия состоит в ингибировании активности эффекторных Т-лимфоцитов, что приводит к подавлению продукции провоспалительных цитокинов.

- *Азатиоприн* применяется в суточной дозе 1,5-2,5 мг/кг, терапевтический эффект наступает через 3-4 месяца. Может комбинироваться с препаратами 5-АСК и глюкокортикоидами.
- *Циклоспорин* назначается при тяжелом фульминантном (тотальном, субтотальном) язвенном колите в отсутствие эффекта от глюкокортикоидов: в течение 7 дней внутривенно, а затем перорально в течение 12 недель в дозе от 2 до 4-5 мг/кг. Необходим лекарственный мониторинг в связи с выраженной гепатотоксичностью и нефротоксичностью, способностью вызывать артериальную гипертензию.
- *Метотрексат* используется парентерально или перорально при стероидрезистентных формах в недельной дозе 25-15-7,5 мг; эффект проявляется не ранее, чем через 4 недели.

➢ *Антицитокиновые препараты.* Применяются при среднетяжелом и тяжелом язвенном колите в виде монотерапии или в комбинации с цитостатиками, эффективны для поддержания ремиссии.

- *Инфликсимаб* – химерные (мышино-человеческие) антитела к ФНО-α, связывающиеся с медиатором и подавляющие его эффекты. Назначается в дозе 5 мг/кг в виде инфузий (в начале лечения, через 2, 6 недель, затем каждые 8 недель). Эффективен при тяжелых стероидрезистентных формах заболевания.
- *Голимумаб* – человеческие моноклональные антитела, образующие комплексы с растворимым и трансмембранным ФНО-α и предотвращающие его связывание с рецепторами. Используется подкожно по схеме: 200 мг в начале лечения, 100 мг через 2 недели, затем по 100 мг каждые 4 недели.
- *Адалимумаб* – человеческие моноклональные антитела к ФНО-α. Применяется подкожно по схеме: 160 мг в начале лечения, 80 мг через 2 недели, затем по 40 мг каждые 2 недели.

➢ *Ингибиторы молекул адгезии. Ведолизумаб* – человеческие моноклональные антитела к молекуле адгезии семейства интегринов $\alpha4\beta7$, способствующие ингибированию миграции лейкоцитов и воспаления. Назначается по 300 мг внутривенно в начале лечения, через 2, 6 недель, затем каждые 8 недель терапии.

➢ *Поддерживающая терапия.* Используются препараты 5-АСК, при дистальных формах они применяются местно 1 раз в сутки, затем через день или 1-2 раза в неделю. Также назначаются иммуносупрессоры (азатио-

прин не менее 2 мг/кг в сутки или метотрексат внутримышечно в дозе 25 мг 1 раз в неделю с последующим её снижением до 15-7,5 мг в неделю). Кроме того, возможно применение антицитокиновых препаратов.

- *Симптоматическая терапия.* При лихорадке или подозрении на кишечную инфекцию назначаются метронидазол по 1,5 г/сут + фторхинолоны или цефалоспорины внутривенно 7-14 дней. Показана инфузионная и дезинтоксикационная терапия для коррекции белково-электролитных нарушений с использованием солевых растворов, белковых препаратов. При анемии осуществляется переливание эритроцитарной массы (при гемоглобине ниже 80 г/л), или парентерально назначаются препараты железа. Назначение омега-3 жирных кислот (препараты рыбьего жира) оправдано с учетом блокирующего влияния на активность липоксигеназы и снижения продукции лейкотриена B_4. Возможно использование гемосорбции и плазмафереза. При болях в животе и отсутствии острой хирургической патологии можно применять спазмолитические средства (метеоспазмил, но-шпа и др.). При тяжелых формах болезни применение лоперамида, холинолитиков, опиоидов, несмотря на временное улучшение субъективного состояния больного, способно спровоцировать развитие токсической дилатации, перфорации толстой кишки. Для уменьшения частоты стула можно использовать смекту, октреотид. С учетом изменений кишечной микробиоты, нарушений проницаемости эпителия кишки под влиянием эндотоксинов, усиливающих воспаление, показано назначение пробиотиков.

Хирургическое лечение: колэктомия – радикальный метод лечения. К абсолютным показаниям относятся перфорация толстой кишки, массивное кишечное кровотечение, рак толстой кишки, токсический мегаколон при неэффективности консервативной терапии в течение 12-24 часов. Относительные показания включают отсутствие положительных результатов консервативной терапии (гормональная резистентность, неэффективность биологической терапии), дисплазию слизистой оболочки толстой кишки при длительном стаже заболевания (20 и более лет), задержку роста в детском и юношеском возрасте, внекишечные проявления (в том числе рецидивирующие тромбозы периферических вен или тромбоэмболию легочной артерии). В настоящее время рекомендуется восстановительно-пластическая операция – колпроктэктомия с илеоанальным резервуарным анастомозом (за исключением случаев рака толстой кишки).

Показания к консультациям специалистов: окулист – нарушения зрения или визуальные изменения глаз; ревматолог – наличие суставного синдрома; дерматолог – кожные изменения; нутрициолог (диетолог) – выраженные нарушения трофологического статуса; фтизиатр – планирование биологической терапии; инфекционист – выявление кишечных инфекций; хирург – развитие перфорации кишки, токсического мегаколона, выявление колоректального рака или тяжелой дисплазии.

Прогноз

Риск тяжелого обострения язвенного колита в течение жизни составляет 15 %. Факторами риска агрессивного течения болезни являются прогрессирование поражения от дистального к тотальному, первичный склерозирующий холангит, детский и подростковый возраст на момент начала заболевания.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова, Е. А. Язвенный колит и болезнь Крона / Е. А. Белоусова. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. – 128 с.
2. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
3. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шелыгин, Д. И. Абдулганиева [и др.] // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2015. – № 1. – С. 48-65.
4. Осипенко, М. Ф. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника / М. Ф. Осипенко, М. И. Скалинская, А. А. Размерица // Consilium medicum. – 2013. – № 2. – С. 28-31.
5. Bressler, B. Clinical practice guidelines for the medical management of non-hospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus / B. Bressler, J. K. Marshall, C. N. Bernstein [et al.] // Gastroenterol. – 2015. – Vol. 148, № 5. – P. 1035-1058.
6. Dassopoulos, T. Ulcerative colitis care pathway / T. Dassopoulos, R. D. Cohen, E. J. Scherl [et al.] // Gastroenterol. – 2015. – Vol. 149, № 1. – P. 238-245.
7. Feuerstein, J. D. Ulcerative colitis / J. D. Feuerstein, A. S. Cheifetz // Mayo. Clin. Proc. – 2014. – Vol. 89, № 11. – P. 1553-1563.
8. Kornbluth, A. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee / A. Kornbluth, D. B. Sachar // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 105, № 3. – P. 501-523.
9. Ordás, I. Ulcerative colitis / I. Ordás, L. Eckmann, M. Talamini [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 380, № 9853. – P. 1606-1619.
10. Sandborn, W. J. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis / W. J. Sandborn, B. G. Feagan, C. Marano [et al.] // Gastroenterol. – 2014. – Vol. 146, № 1. – P. 85-95.

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА

П. В. КОРОЙ
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены вопросы этиопатогенеза, классификации, клиники и диагностики язвенного колита. Представлены современные схемы терапии язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит, препараты 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикоиды, цитостатики, антицитокиновые препараты, ингибиторы молекул адгезии

ULCERATIVE COLITIS IN THE PRACTICE OF CLINICIAN

P. V. KOROY
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents the questions of etiology and pathogenesis, classification, clinical picture and diagnostics of ulcerative colitis. The current schemes of ulcerative colitis therapy are presented.

Ключевые слова: ulcerative colitis, 5-aminosalicylic acid preparations, glucocorticoids, cytotoxic agents, anti-cytokine drugs, adhesion molecule inhibitors

УДК 616.155.194:611-018.51

АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

А. В. Рыбас

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Аутоиммунные гемолитические анемии (АИГА) – это гетерогенная группа аутоагрессивных заболеваний и синдромов, обусловленных разрушением эритроцитов, которое вызвано неконтролируемой продукцией антител против собственных эритроцитов. АИГА встречаются с частотой от 1:41 000 до 1:80 000 в любых возрастных группах; соотношение женщин и мужчин составляет 2:1. Первые описания АИГА относятся к концу XIX века. W. Dameshek и G. Schwartz в 1938 году впервые получили экспериментальную иммунную гемолитическую анемию. В 1951 году R. S. Evans более подробно описал клинику аутоиммунной гемолитической анемии, сочетающейся с аутоиммунной тромбоцитопенией.

Классификация

АИГА разделяют на первичные (идиопатические) и более распространенные вторичные, встречающиеся при других заболеваниях. Вторичные АИГА чаще всего сопряжены с лимфоцитарными опухолями, системной красной волчанкой (СКВ), ревматоидным артритом, а также с язвенным колитом, врожденными иммунодефицитами, раком толстой кишки, легких, желудка и яичников, некоторыми инфекциями. В одних случаях АИГА обнаруживают в ходе длительно текущей болезни, а в других – гемолиз эритроцитов (рис. 1) предшествует проявлению указанных заболеваний, нередко затрудняя своевременную диагностику.

Рис. 1. Схема гемолиза эритроцитов при АИГА.

По механизму разрушения эритроцитов выделяют внутриклеточный (рис. 2), внутрисосудистый (рис. 3) и смешанный вариант гемолиза. Серологические свойства аутоантител легли в основу деления АИГА на четыре формы:

- с неполными тепловыми агглютининами (80 % всех больных);

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

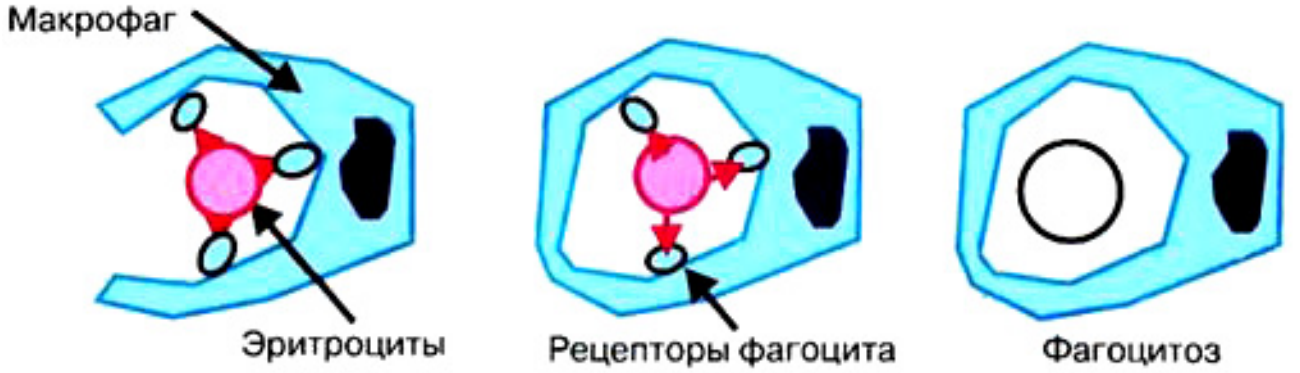


Рис. 2. Схема внутриклеточного гемолиза при АИГА.

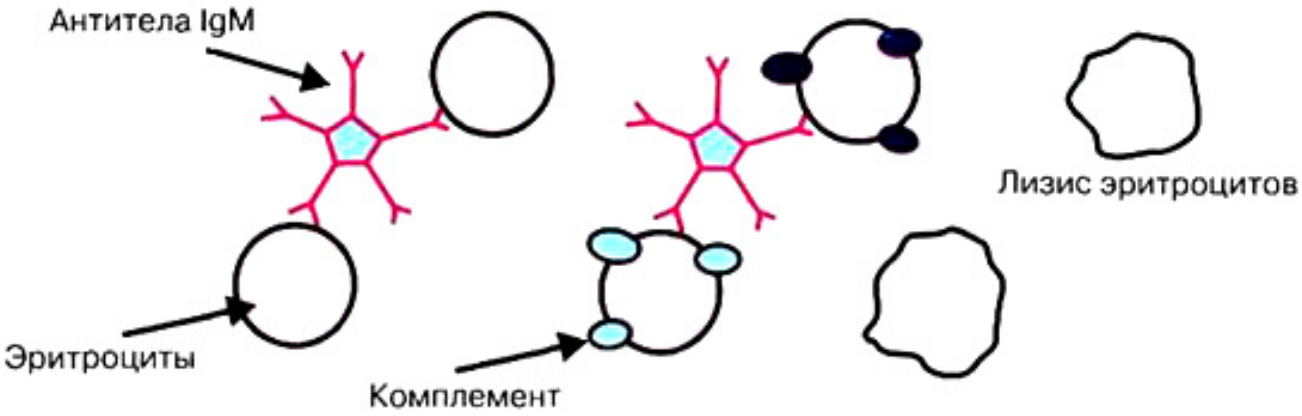


Рис. 3. Схема внутрисосудистого гемолиза при АИГА.

- с полными холодовыми агглютининами (12-15 % всех случаев);
- с тепловыми гемолизинами;
- с двухфазными холодовыми гемолизинами Доната-Ландштейнера (крайне редкая и, как правило, вторичная форма при сифилисе и вирусных инфекциях).

Диагноз рецидивирующей формы АИГА, а точнее резистентности к первой линии терапии, фактически формируется после первого же рецидива гемолиза.

Этиология и патогенез

Причина развития АИГА – срыв иммунологической толерантности к собственным антигенам. Поскольку АИГА редкое заболевание, не исключено, что готовность к подобным нарушениям в какой-то мере обусловлена теми или иными генетическими дефектами Т-лимфоцитов. Показано, что при АИГА, как и при многих других аутоагрессивных заболеваниях, имеет место подавление супрессорной функции Т-лимфоцитов, что способствует увеличению популяции В-лимфоцитов, образующих антитела против собственных структур. Срыв толерантности происходит, когда она формируется в присутствии малых количеств антигена. Толерантность, развившаяся после контакта с большим количеством антигена, практически не исчезает. В качестве примера обычно приводят отсутствие аутоагрессии против антигенов системы АВ0. Различные формы АИГА могут иметь в своей основе разные ведущие причины. Имеются сведения о выявлении антилимфоцитарных антител и антилимфоцитотоксинов при различных аутоиммунных заболеваниях. При В-клеточных опухолях аутоантитела – продукт опухолевого клона.

Свойства аутоантител определяют особенности различных форм АИГА. Неполные аутоагглютины вызывают агглютинацию эритроцитов только в водно-солевой среде, в то время как действие полных проявляется в любой среде. Неполные тепловые антитела фиксированы на эритроцитах и взаимодействуют через Fc-фрагменты иммуноглобулинов с Fc-рецепторами макрофагов, из-за чего теряется часть мембраны эритроцита, изменяется ее биофизическое состояние и, прежде всего, свойства ионных каналов. Это приводит к образованию микросфероцитов и резкому ускорению разрушения (секвестрации) эритроцитов в селезенке, а иногда и в печени. Холодовые агглютинины вызывают транзиторное склеивание эритроцитов на холоде, что приводит к фиксации и активации комплемента на их поверхности с последующим повреждением мембраны. Гемолизины активируют комплемент, повреждающий мембрану внутри сосудистого русла. При этой

форме АИГА инфекционный агент может иметь сходство с антигенными структурами эритроцита или на первом этапе несколько видоизменять их, что в последующем приводит к аутосенсибилизации. Наиболее часто в развитии АИГА принимают участие два класса антител: IgG и IgA или IgG и IgM, а также комплемент, что определяет как патофизиологию, так и лечение АИГА. IgM-антитела активно фиксируют комплемент, при этом, как правило, прямая проба Кумбса отрицательная. У данной категории больных спленэктомия не приводит к прекращению гемолиза, поскольку в разрушении эритроцитов активно участвуют фагоциты печени.

Клиническая картина

Основные клинические и лабораторные проявления АИГА – нормоцитарная анемия с быстро нарастающей слабостью и плохой адаптацией даже к умеренному снижению гемоглобина, бледность и желтушность кожи и склер, нередко субфебрильная температура и небольшое увеличение размеров селезенки. Спленомегалия у пациента старше 50-60 лет, как правило, заставляет думать о вторичной АИГА, связанной с лимфопролиферативным заболеванием. При холодовой гемагглютининовой болезни степень анемии колеблется в широком диапазоне, но, как правило, анемия выражена умеренно и сопровождается симптомами, связанными с феноменом склеивания эритроцитов, что затрудняет проведение анализа крови. При длительном охлаждении возможно развитие синдрома Рейно, некрозов и бронхоспазма.

Диагностика

Лабораторное обследование выявляет снижение уровня гемоглобина, от умеренного до 26-36 г/л, и соответствующее уменьшение количества эритроцитов на фоне высокого ретикулоцитоза. Число лейкоцитов и тромбоцитов обычно не изменено, но при интенсивном гемолизе возможны лейкоцитоз с омоложением лейкоцитарной формулы, а также тромбоцитоз или тромбоцитопения. В мазке периферической крови, как правило, сочетание микросфероцитов с крупными ортохромными эритроцитами, но в зависимости от свойств антител могут быть холодовая агглютинация и, иногда, шистоциты. Ключевые изменения биохимических показателей крови: гипербилирубинемия (преобладает непрямая, неконъюгированная фракция), повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке в 2-8 раз (в зависимости от интенсивности гемолиза).

Прямая проба Кумбса положительная, но при массивном гемолизе, а также при холодовых и гемолизиновых формах АИГА, вызванных IgA- или IgM-аутоантителами, может быть отрицательной. При гемолизиновых формах АИГА и тяжелом гемолитическом кризе с активацией комплемента обнаруживают повышение свободного гемоглобина плазмы (гемоглобинемия), темный, бурый или вишневый цвет мочи (гемоглобинурия), положительные ауто- и перекрестные тесты Хэма и сахарозный; инкубация эритроцитов больного и донора в плазме и сыворотке больного при 37° С в течение 24-48 часов может привести к их гемолизу (тесты Кросби и Хегглина-Майера). В таких случаях с помощью проточной цитометрии необходимо исключить пароксизмальную ночную гемоглобинурию: патологический клон эритроцитов, нейтрофилов и моноцитов (приобретенный дефект клеточной мембраны, лишающий ее защиты от мембран атакующего комплекса комплемента) определяется по отсутствию экспрессии рецепторов CD59, CD24, CD14, CD66 и CD16, а также по отсутствию фиксирующего их якорного белка в реакции с флюоресцентным аэролизином.

Возможно снижение уровня гаптоглобина сыворотки. Этот феномен обусловлен тем, что гаптоглобин, уже перенасыщенный гемоглобином из разрушенных эритроцитов, перестает связывать добавленный в пробирку меченый гемоглобин. Изменены биофизические свойства эритроцитов, их деформируемость (пластичность), плотность (фильтруемость) и электрофоретическая подвижность. К сожалению, эти простые тесты, очень информативные для диагностики разных анемий и контроля эффективности лечения, редко входят в арсенал клинических лабораторий.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз АИГА проводят с другими заболеваниями, протекающими с элементами гемолиза:

- B_{12}-дефицитной анемией;
- пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ);
- наследственной сфероцитарной гемолитической анемией;
- другими наследственными гемолитическими анемиями;
- тромботической тромбоцитопенической пурпурой;
- маршевой гемоглобинурией;
- болезнью Вильсона (встречается дебют с гемолитического синдрома);
- несовместимыми трансфузиями эритроцитов (в частности, без учета резус-фенотипа);
- гетероиммунными гемолитическими анемиями (пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, вирусные и некоторые бактериальные инфекции).

Общие принципы лечения

Тактика лечения АИГА зависит в первую очередь от ее серологической разновидности и остроты гемолитического криза. При лечении криза первичной и вторичной АИГА принципиальных различий нет. Наибольшие успехи достигнуты в лечении самой распространенной формы АИГА – с положительной прямой пробой Кумбса, вызванной неполными тепловыми агглютининами.

Глюкокортикоидная терапия

На протяжении полувека независимо от формы АИГА первой линией терапии оставались глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон и эквивалентные дозы дексаметазона, триамцинолона,

метилпреднизолона). Общепринятая начальная доза ГКС – 1 мг/кг в сутки (50-80 мг/сутки). Увеличение дозы преднизолона до 2 мг/кг/сутки (90-160 мг/сутки) не улучшает результаты лечения, приводя к быстрому развитию характерных тяжелых осложнений. Первый гемолитический криз, как правило, удается купировать. В течение двух недель прекращается падение гемоглобина, исчезает гипертермия. Через 3-4 недели уровень гемоглобина может достигнуть нормы. Стремление к быстрому уменьшению дозы с момента нормализации гемоглобина из-за побочного действия ГКС (кушингоид, стероидные язвы, артериальная гипертензия, угревая сыпь с формированием гнойничков на коже, бактериальные инфекции, сахарный диабет, остеопороз, венозные тромбозы) всегда приводит к рецидиву гемолиза. Дозу преднизолона следует снижать по 5-10 мг за 2-3 дня и продолжают до тех пор, пока суточная доза не достигнет 25-30 мг. Далее отмена препарата проводится значительно медленнее – по 2,5 мг за 5-7 дней. После достижения дозы ниже 10-15 мг темп отмены должен быть еще больше замедлен. Такая тактика предполагает продолжительность приема преднизолона в течение 3-4 месяцев. При меньшей продолжительности поддерживающей терапии рецидив гемолиза практически неизбежен. Пульс-терапия метилпреднизолоном (10-30 мг/кг/сутки) или дексаметазоном (40 мг/кг/сутки) используется при развитии АИГА у больных с СКВ и другими коллагенозами. Метилпреднизолон обычно вводят по 1000 мг/сутки в течение 2-5 дней (как правило, трех дней). В мировой практике пульс-терапию применяют для обрыва гемолиза на первом этапе тяжелой АИГА, а затем возвращаются к обычному пероральному приему ГКС, описанному выше.

Спленэктомия

Удаление селезенки в качестве второй линии терапии проводят больным как с идиопатическими, так и с вторичными формами АИГА, которые более четырех месяцев вынуждены принимать преднизолон, а также в случае отсутствия ремиссии в течение 1-2 лет при других видах лечения. Определение места преимущественного разрушения эритроцитов, меченных 51Cr или 99mTcТеоксимом, повышает объективность показаний к спленэктомии. Спленэктомия, как правило, эффективна при повышенной секвестрации эритроцитов в селезенке и мало перспективна при активной фиксации метки в печени, свойственной холодовым АИГА.

Показания к спленэктомии:

- верифицированный диагноз рецидивов АИГА;
- противопоказания к назначению ГКС (сахарный диабет, остеопороз);
- диагностическая цель операции;
- высокая секвестрация эритроцитов в селезенке и отсутствие ее в печени.

Противопоказания к спленэктомии:

- выраженная секвестрация эритроцитов в печени;
- длительный прием высоких доз преднизолона к моменту принятия решения;
- инфекционные осложнения.

Предоперационная подготовка при острых формах АИГА требует заместительных трансфузий отмытых эритроцитов. При титре прямой пробы Кумбса более 1:4 всегда необходимо проводить индивидуальный подбор донорской крови. В послеоперационном периоде частым осложнением является аспленический тромбоцитоз, достигающий максимума к 6-21 дню (500-1800x10^9/л). Персистирующий тромбоцитоз отмечается у всех пациентов с сохраняющейся анемией и зависит от ее тяжести. Последствия тромбоцитоза – это тромбозы портальной системы и собственных вен печени, мест установки венозных катетеров, вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии. Эти осложнения ожидаемы при высоком тромбогенном риске. К факторам риска тромбозов относят: продолжающийся гемолиз, пожилой возраст, острые инфекции с лейкоцитозом, маркеры антифосфолипидного синдрома, неблагоприятные полиморфизмы генов системы свертывания крови. При гипертромбоцитозе в раннем послеоперационном периоде назначают как дезагреганты (ацетилсалициловая кислота по 100 мг в сутки и/или клопидогрел, начиная со 150-300 мг в сутки в течение трех дней, затем по 75 мг в сутки), так и профилактические дозы низкомолекулярных гепаринов.

Иммуносупрессивная терапия

Иммунодепрессанты и цитостатические препараты назначают больным пожилого возраста (первая или вторая линия терапии) и пациентам с рецидивирующими АИГА в качестве третьей линии терапии. Применяются циклофосфамид, азатиоприн, меркаптопурин или тиогуанин, редко – винкристин и хлорамбуцил при холодовой АИГА. На начальном этапе лечения рецидива гемолиза возможно их сочетание с ГКС, которые постепенно отменяют в течение 2-4 недель. Циклофосфамид обычно назначают в дозе 400 мг в день или через день. Азатиоприн назначают в дозе 1-2,5 мг/кг в сутки на длительный период в течение 4-6 месяцев. Поддерживающая терапия азатиоприном (25 мг через день) в последующем может продолжаться от 4 месяцев до 5-6 лет.

Внутривенный иммуноглобулин и плазмаферез оказывают умеренный и очень короткий эффект и не являются самостоятельными методами терапии АИГА. Внутривенный иммуноглобулин вводят в дозе 0,4-2 г/кг в сутки в течение 3-5 дней.

В настоящее время для лечения АИГА используются современные препараты – Циклоспорин (Сандиммун Неорал) и Ритуксимаб (Мабтера). Их назначение может вызывать ремиссии у ранее резистентных больных. Предлагаемая схема лечения циклоспорином – начинают с 5 мг/кг/сутки в два приема, затем через 6 дней дозу циклоспорина снижают до 3 мг/кг/сутки. Ритуксимаб (рекомбинантные моноклональные антитела к кластерам дифференцировки зрелых В-лимфоцитов – антиCD20) стали использовать

только в последние 5-10 лет в лечении сначала резистентных вторичных, а затем идиопатических АИГА. Частота ремиссий достигает 55-80 %, причем они отмечаются не только при АИГА с тепловыми агглютининами, но и при холодовых формах АИГА. Первоначальный режим терапии – 375 мг/м^2 1 раз в неделю в течение четырех недель.

Критерии ремиссии АИГА: полное восстановление показателей гемограммы (гемоглобин >120 г/л, ретикулоциты < 20 %), уровня непрямого билирубина и активности лактатдегидрогеназы продолжительностью не менее 2-х месяцев.

Критерии частичной ремиссии: гемоглобин > 100 г/л, ретикулоциты менее двух норм, уровень непрямого билирубина 25 мкмоль/л и ниже продолжительностью не менее 2-х месяцев.

Отсутствие ответа на терапию констатируют при незначительной положительной динамике или ответе продолжительностью менее 1 месяца.

Прогноз

Длительную ремиссию получают более чем в 60 % случаев, и лишь остающаяся слабоположительной прямая проба Кумбса не позволяет считать этих больных выздоровевшими. В отличие от АИГА с неполными тепловыми агглютининами, при холодовой гемагглютининовой болезни и гемолизиновых формах АИГА с участием в гемолизе комплемента вероятность безрецидивного течения очень мала. В 20 % случаев удается достичь уменьшения тяжести гемолитических кризов и объема медикаментозной терапии.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство / Под ред. И. Л. Давыдкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 192 с.
2. Дементьева, И. И. Анемии: руководство / И. И. Дементьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозов – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2013. – 304 с.
3. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Под ред. М. А. Волковой. – М.: Медицина, 2001. – 576 с.
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунных гемолитических анемий / Под редакцией В. Г. Савченко – М., 2014 г. – 26 с.
5. Ahn, Y. S. Efficacy of danazol in hematologic disorders / Y. S Ahn //Acta. Haematol. – 1990. – Vol. 84. – P. 122-129.
6. Bader-Meunier, B. Rituximab therapy for childhood Evans syndrome / B. Bader-Meunier, N. Aladjidi, F. Bellmann [et al.] // Haematologica. – 2007. – Vol. 92. – P. 1691-1694.
7. Dündar, S. Cyclosporin in steroid resistant autoimmune hemolytic anemia / S. Dündar, O. Ozdemir, O. Ozcebe // Acta. Haematol. – 1991. – Vol. 86. – P. 200-202.
8. Emilia, G. Long term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune hematological disorders / G. Emilia, C. Messora, G. Longo, M. Bertesi // Br. J. Haematol. – 1996. – Vol. 93. –P. 341-344.
9. Moyo, V. M. High dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia / V. M. Moyo, D. Smith, I. Brodsky [et al.] // Blood. – 2002. – Vol. 100. – P. 704-706.
10. Norton, A. Management of Evans syndrome / A. Norton, I. Roberts // Br. J. Hematol. – 2005. – Vol. 132. – P. 125-37.
11. Rackoff, W. R. Treatment of refractory Evans syndrome with alternate day cyclosporine and prednisolone / W. R. Rackoff, C. S. Manno // Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 1994. – Vol. 16. – P. 156-159.
12. Rao, A. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias / A. Rao, M. Kelly, M. Musselman // Pediatr. Blood Cancer. – 2008. – Vol. 50. – P. 822-885.
13. Vaglio, S. Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases / S. Vaglio, M. C. Arista, M. P. Perrone [et al.] // Transfusion. – 2007. – Vol. 47. – P. 50-54.
14. Zanella, A. Treatment of autoimmune hemolytic anemias / A. Zanella, W. Barcellini // Haematologica. – 2014. – Vol. 99. – P. 1547-1554.

АУТОИММУННАЯ ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

А. В. РЫБАС

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции изложены вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения аутоиммунной гемолитической анемии. Представлены диагностические критерии аутоиммунной гемолитической анемии, современные схемы лечения. Особое внимание уделяется медикаментозной терапии, в том числе приводятся показания к спленэктомии и иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: аутоиммунная гемолитическая анемия, спленэктомия, иммуносупрессивная терапия

AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA: CLINICAL LECTURE

A. V. RYBAS

Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture outlines the issues of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia. The diagnostic criteria for autoimmune hemolytic anemia and current treatment regimens are presented. Particular attention is paid to drug therapy, including the testimony given to splenectomy and immunosuppressive therapy.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, splenectomy, immunosuppressive therapy

УДК 616.633.96

ПРОТЕИНУРИЯ

Л. В. Бородина

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Протеинурия – выделение белка с мочой, превышающее нормальные значения (50 мг в сутки). Это самый частый признак поражения почек, поэтому знание диагностической тактики при выявлении протеинурии поможет врачам общей практики эффективно проводить предварительный этап обследования для установления её причины.

Небольшая потеря белка с мочой, или физиологическая протеинурия, возможна у практически здорового человека. Выделение белка в количестве 30-50 мг в сутки считается физиологической нормой для взрослого человека. Оно в 10-15 раз меньше количества, которое в норме фильтруется из плазмы крови через клубочки, так как большая часть профильтровавшегося в норме белка реабсорбируется в проксимальных канальцах. В норме в клубочках фильтруются низкомолекулярные плазменные белки, которые затем частично (альбумины) или полностью (бета-2-микроглобулины) реабсорбируются эпителием проксимальных канальцев. Тубулярная реабсорбция белка происходит путём эндоцитоза белков мембраной щёточной каёмки эпителия канальцев. Лизосомальные ферменты эпителиальных клеток гидролизируют белки до аминокислот, которые диффундируют в интерстициальное пространство и вовлекаются в кровообращение почек.

К нереабсорбированному в канальцах сывороточному белку присоединяется белок Тамма-Хорсфалла – высокомолекулярный белок, синтезируемый и секретируемый клетками восходящей части петли Генле и дистальными канальцами. У мужчин в мочу попадают белки из предстательной железы и семенного пузырька. За счёт этого и возникает так называемая физиологическая протеинурия.

Патологической считается протеинурия, превышающая 50 мг в сутки.

Качественные реакции становятся положительными при концентрации белка, превышающей 0,033 г/л. При определении белка в моче возможны *ложноположительные результаты* при использовании йодистых контрастных веществ, больших доз пенициллинов, цефалоспоринов, сульфаниламидов в моче.

Бородина Людмила Викторовна, к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России;
тел.: 89097743664; e-mail: dr.borodina@yandex.ru

Классификация протеинурии

I. Истинная

I. А. Постоянная, персистирующая

1. Преренальная (органическая, патологическая)
2. Ренальная (органическая, патологическая)
   - а) клубочковая (гломерулярная): селективная, неселективная;
   - б) канальцевая (тубулярная)

I. Б. Преходящая, транзиторная

Клубочковая, функциональная (доброкачественная)
- а) наблюдающаяся при патологических состояниях, непосредственно не связанных с поражением почек;
- б) наблюдающаяся у здоровых лиц под влиянием агентов, временно повышающих проницаемость клубочковых капилляров.

II. «Ложная»

III. Смешанная

Преренальная протеинурия

Преренальная (истинная, патологическая) протеинурия возникает при отсутствии патологического процесса в самих почках и наблюдается при таких заболеваниях и патологических состояниях, при которых повышается концентрация белка в плазме, изменяется количество отдельных его фракций, появляются патологические белки (в частности, повышается образование низкомолекулярных белков – лёгких цепей иммуноглобулинов, гемоглобина, миоглобина). Указанные факторы приводят к увеличению фильтрации белка через неповреждённые клубочки, поступлению его в проксимальные канальцы в количестве, превышающем способность канальцев к реабсорбции, увеличению его экскреции с мочой.

Это *протеинурия «переполнения»*, показатели которой могут колебаться в широких пределах от 0,1 до 20 г в сутки. Высокая протеинурия (более 3,4 г/сут) в данном случае не является признаком нефротического синдрома, так как не сопровождается гипоальбуминурией и другими клинико-лабораторными признаками нефротического синдрома.

Протеинурия «переполнения» наблюдается при миеломной болезни (протеинурия Бенс-Джонса), макроглобулинемии Вальденстрема, внутрисосудистом гемолизе, рабдомиолизе (миоглобулинемии при синдроме сдавления), лизоцимурии при лейкозах (чаще моноцитарном) и др.

При миеломной болезни протеинурия – наиболее ранний и постоянный симптом и может появляться задолго до появления других клинических проявлений болезни.

В возникновении протеинурии «переполнения» имеет значение и изменение физико-химических свойств, конфигурации нормальных белков плазмы, в частности, при множественных вливаниях плазмы и крови она может достигать высоких показателей.

Почечная (ренальная) протеинурия

Почечная (клубочковая и канальцевая) – это органическая персистирующая протеинурия.

Клубочковая (гломерулярная) протеинурия наблюдается при первичных (остром, быстропрогрессирующем, хроническом) гломерулонефритах, вторичных гломерулонефритах (при системной красной волчанке, системных васкулитах), амилоидозе, диабетической нефропатии и др.

Клубочковая протеинурия может быть различной степени выраженности.

Массивная, или выраженная, высокая протеинурия в большинстве случаев свойственна нефротическому синдрому, поэтому она называется ещё протеинурией нефротического типа. Суточная потеря белка с мочой превышает 3,5 г и может достигать 30 г в сутки и более.

Умеренная протеинурия (нефритического типа) характеризуется потерей белка с мочой в течение суток в количестве от 1,0 до 3,4 г.

Минимальная гломерулярная протеинурия – суточная экскреция белка с мочой не более 1,0 г (или при концентрации белка в моче от 0,033 до 1,0 г/л). Встречается при умеренном морфологическом повреждении капилляров клубочков, в начале заболевания, значительном сморщивании почек, хорошей реабсорбирующей способности эпителия канальцев, на фоне патогенетической терапии.

Количество белка, выделяемого с мочой, не является показателем нарушения функции почек. При нефротическом синдроме, протекающем с нормальной функцией почек, выделение белка с мочой может составлять 20-30 г в сутки, а при тяжёлой почечной недостаточности, значительно сморщенных почках концентрация белка в моче низкая, нередко менее 1 г/л, вследствие прогрессирующего уменьшения числа функционирующих клубочков и падения фильтрации белка.

Белок с мочой в течение суток выделяется неравномерно: днём белка выделяется значительно больше, чем ночью. Поэтому при выявлении протеинурии целесообразно определение суточной протеинурии. О тяжести патологического процесса у больных гломерулонефритом может свидетельствовать изменение суточного ритма протеинурии: по мере прогрессирования заболевания уменьшается разница между величиной дневной и суточной протеинурии.

Постоянная клубочковая протеинурия всегда свидетельствует о заболевании почек, даже в тех случаях, когда нет других клинических симптомов, свидетельствующих об этом: гипертензии, отёков и др.

Патогенез клубочковой (гломерулярной) протеинурии

В норме проникновению плазменных белков в пространство препятствует:

- отрицательный электрический заряд капиллярной стенки,
- анатомический барьер (структура гломерулярного фильтра),
- гемодинамический фактор (нормальный внутрипочечный кровоток).

Стенку клубочковых капилляров составляют эндотелиальные клетки (с округлыми отверстиями между ними – фенестрами), трёхслойная базальная мембрана (трёхслойный гидратированный гель), а также эпителиальные клетки (подоциты) со сплетением ножковых отростков и порами между ними диаметром около 4 нм (щелевидная диафрагма). Благодаря такому сложному строению клубочковая капиллярная стенка может «просеивать» плазменные молекулы из капилляров в пространство капсулы клубочка, причём эта функция «молекулярного сита» в значительной степени зависит от размера и формы макромолекулы.

Плазменные белки малого размера (лизоцим, бета-2-микроглобулины, рибонуклеаза, свободные лёгкие цепи иммуноглобулинов) легко проходят через эти поры в пространство капсулы клубочка (боуменова капсула), а затем полностью реабсорбируются эпителием извитых канальцев.

Молекулы альбумина имеют размер 3,6 нм (меньше размеров пор), однако в физиологических условиях они, как и большинство других макромолекул, практически не достигают щелевидной диафрагмы базальной мембраны клубочка (БМК) и задерживаются на уровне фенестр, где создаётся функциональный барьер, целостность которого обеспечивается отрицательным зарядом БМК и нормальным капиллярным кровотоком.

В норме БМК имеет отрицательный заряд, который обеспечивается полианионами, протеогликанами, сиалопротеинами подоцитов. Альбумины и другие мелкодисперсные плазменные белки крови при нормальных значениях pH крови также имеют отрицательный заряд, поэтому отрицательный заряд клубочкового фильтра отталкивает молекулы с одноимённым электрическим зарядом. Кроме того, при наличии отрицательного заряда БМК большие отростки подоцитов охватывают значительную поверхность капилляров и прикрывают ее поры, что также препятствует проникновению через БМК белков плазмы.

Отрицательный заряд БМК способствует «имплантации» в капиллярную стенку положительно заряженных антигенных молекул (бактериальных, вирусных, опухолевых, лекарственных гаптенов, продуктов иммунного воспаления и др.), что приводит к нейтрализации отрица-

тельного заряда БМК. Потеря отрицательного заряда БМК приводит к повышению ее проницаемости, так как:

- во-первых, отрицательно заряженные мелкодисперсные белки плазмы уже не отталкиваются от БМК, а свободно фильтруются через фенестры,
- во-вторых, морфологическим эквивалентом потери отрицательного заряда БМК клубочков является слияние и сморщивание отростков подоцитов, что способствует открытию пор БМК.

Таким образом, экскреция альбумина и других мелкодисперсных белков связана, в первую очередь, с потерей отрицательного заряда клубочковым фильтром. Эта *селективная* (избирательная, зависящая от молекулярной массы – проходят только мелкодисперсные белки) гломерулярная протеинурия, свидетельствует о функциональной фазе повреждения БМК.

Экскреция крупномолекулярных сывороточных белков в мочу происходит только при повреждении стенки клубочковых капилляров. Отложение на базальной мембране клубочков иммунных комплексов, их фагоцитоз нейтрофилами, сопровождающийся их гибелью, приводят к выбросу большого количества лизосомальных (протеолитических) ферментов, вызывающих локальные деструктивные изменения капиллярной стенки, и способствуют прохождению макромолекул белка в мочу.

Внутриклубочковая гипертензия вследствие повышения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, спазма выносящей артериолы усиливает протеинурию, проталкивая белок через БМК. Это *неселективная*, неизбирательная, (т.е. не зависящая от молекулярной массы) гломерулярная протеинурия, свидетельствующая о грубых морфологических повреждениях мембраны.

Таким образом, селективность протеинурии служит косвенным показателем степени повреждения клубочкового аппарата почек.

Канальцевая (тубулярная) протеинурия наблюдается при заболеваниях, вызывающих обширные повреждения проксимальных канальцев и интерстиция – тубулоинтерстициальных нефритах различного генеза: дисметаболическом (гиперурикемическом, оксалатурическом, гиперлипидемическом), лекарственном (НПВП, антибиотики), бактериальнообусловленном (пиелонефрите) и др.

Канальцевая протеинурия обусловлена неспособностью проксимальных канальцев реабсорбировать плазменные низкомолекулярные белки, профильтровавшиеся в нормальных клубочках в физиологических пределах.

Количество выделяемого белка при тубулярной протеинурии редко превышает 2 г в сутки, чаще в пределах 1 г/л. Белок представлен альбумином, а также фракциями с еще более низкой молекулярной массой (бета-2-микроглобулины, лизоцим и другие), отсутствующими у здоровых лиц, и при гломерулярной протеинурии в связи со стопроцентной реабсорбцией эпителием извитых канальцев.

Характерным признаком тубулярной протеинурии является преобладание бета-2-микроглобулина над альбумином, а также отсутствие высокомолекулярных белков. При развитии воспалительного процесса в канальцах ферментативный процесс, с помощью которого осуществляется всасывание белка из просвета канальцев, дальнейшее его превращение до полипептидов и аминокислот нарушаются, что отрицательно сказывается на процессах реабсорбции белка.

Другим компонентом канальцевой протеинурии может быть *секреторная протеинурия* – повышенное выделение с мочой белка Тамма-Хорсфалла, секретируемого эпителием дистальных канальцев, особенно при пиелонефрите, нефролитиазе.

Морфологически канальцевой недостаточности соответствуют гиалиново-капельная, или вакуольная дистрофия, или атрофия эпителия канальцев, склероз стромы. В связи с повреждением эпителия канальцев он отторгается от мембраны канальцев и попадает в мочу, поэтому увеличение клеток тубулярного эпителия в общем анализе мочи свидетельствует о патологическом процессе в канальцах. Однако при частых обострениях процесса наступает атрофия канальцевого эпителия, и в анализах мочи он полностью отсутствует, при этом значительно снижена относительная плотность мочи.

Относительная канальцевая протеинурия наблюдается при массивной гломерулярной протеинурии, когда, наряду с повышением проницаемости клубочкового фильтра для белков плазмы, возрастает и активная реабсорбция их клетками канальцев, однако последняя затем становится относительно недостаточной (вследствие истощения ферментных систем проксимальных канальцев, участвующих в резорбции белка), что приводит к появлению или увеличению степени ранее имевшейся протеинурии.

У некоторых больных гломерулонефритом даже при выраженных, а иногда и грубых патологических изменениях в базальной мембране клубочковых капилляров протеинурия бывает незначительной либо вообще отсутствует. Это объясняется хорошо сохранившейся реабсорбционной способностью канальцевого эпителия, который в состоянии подвергнуть обратному всасыванию большую часть поступившего в просвет канальцев сывороточного белка. В таких случаях в эпителии проксимальных канальцев не выявляется патологических изменений (гиалиново-капельной, вакуольной дистрофии или некробиоза клеток), обычно встречающихся при выраженной протеинурии. Отмечается лишь легкая степень зернистой дистрофии.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при гломерулярной и тубулярной протеинурии представлен в таблице.

Таблица

Дифференциальный диагноз гломерулярной и тубулярной ренальной протеинурии

Признак	Гломерулярная	Тубулярная
Патогенез	нейтрализация отрицательного заряда базальной мембраны, повреждение базальной мембраны лизосомальными ферментами, внутриклубочковая гипертензия	нереабсорбировавшийся в канальцах сывороточный белок, частично продукция тубулярного белка Тамма-Хорсфалла поврежденным (воспаленным) эпителием канальцев
Показатели белка	чаще более 1-2 г/л	до 1 г/л
Цилиндры	гиалиновые, зернистые, восковидные, эритроцитарные	гиалиновые, зернистые, лейкоцитарные
Относительная плотность мочи	нормальные показатели (при сохранении концентрационной функции почек)	снижена вследствие повреждения эпителия канальцев и уменьшения реабсорбции воды из первичной мочи
Клетки почечного (тубулярного эпителия)	в норме 0-1-2 в поле зрения	увеличено, так как поврежденный эпителий канальцев легко отторгается

Функциональные протеинурии

Выделяют большую группу так называемых ***«функциональных»*** (преходящих, транзиторных) ***протеинурий***. Поскольку при преходящей функциональной протеинурии нет анатомических изменений в почках, такая протеинурия называется *доброкачественной* в отличие от патологической протеинурии, при которой обнаруживаются структурные изменения нефрона. Функциональная протеинурия, по сути, является преренальной, не связанной с заболеванием почек**.** Частота ее составляет до 1 % при скрининговых исследованиях, но в отдельных случаях достигает высоких цифр. Она вызывается разнообразными факторами, приводящими к временному повышению проницаемости клубочковых капилляров.

Функциональные протеинурии можно разделить на две группы.

Первая группа включает протеинурии, наблюдающиеся при экстраренальных патологических состояниях: «лихорадочная» протеинурия, возникающая при повышении температуры и исчезающая при её нормализации; протеинурия при выраженной анемии; протеинурия после травм, ожогов, операций; медикаментозная протеинурия (НПВП, препараты золота, лития, D-пеницилламин); протеинурия на фоне инсульта, эпилепсии, сотрясения головного мозга; анафилактоидная протеинурия; застойная или «сердечная» протеинурия при хронической сердечной недостаточности. В патогенезе протеинурии играют роль токсические факторы, гипоксия.

Ортостатическая (постуральная, лордотическая) протеинурия также относится к данной группе протеинурий. Возникает обычно у лиц в возрасте до 22 лет, чаще у лиц астенического телосложения, с лордозом позвоночника в поясничной области, при длительном нахождении их в вертикальном положении (более 0,5 часа). Поэтому у лиц с ортостатической протеинурией белок в утренней моче не обнаруживается.

При поясничном лордозе выдающиеся вперед позвонки в стоячем положении оказывают давление на почечные вены, особенно на левую, которая, направляясь к нижней полой вене, пересекает позвоночник. В результате возникновения местного венозного застоя в почках нарушается кровообращение в клубочках, что ведет к фильтрации в них сывороточного белка. Механизм лордотической протеинурии объясняют также попаданием в мочу богатой белком лимфы в результате пиелолимфатического рефлюкса в области свода почечных чашечек.

Для верификации диагноза ортостатической протеинурии рекомендуется проводить ортостатическую пробу, сущность которой заключается в следующем: утром, не вставая с постели, больной мочится в отдельную чистую посуду – первая порция мочи (обязательное условие – постоянное пребывание обследуемого в горизонтальном положении). Затем в течение 1-2 часов пациент должен ходить с заложенными за голову руками – в таком положении увеличивается лордоз. После этого пациент повторно мочится (вторая порция мочи). Содержание белка определяют в обеих порциях мочи. Если в первой порции белок отсутствует, а во второй обнаруживается, это свидетельствует об ортостатической (лордотической) протеинурии.

При ортостатической протеинурии в моче иногда можно обнаружить единичные эритроциты. Необходимо также помнить, что пребывание в положении усиленного лордоза доказывает только наличие ортостатического фактора, но не исключает патологического выделения белка. При патологических процессах в почках протеинурия также может усиливаться ортостатическим фактором.

Дифференциальный диагноз лордотической и патологической протеинурии:

а) лордотическая протеинурия является изолированной, т.е. в осадке мочи обычно нет патологических элементов, хотя иногда может наблюдаться ортостатическая микрогематурия функционально-вазомоторного происхождения;

б) функциональные пробы почек не дают патологических отклонений;

в) АД не повышено, отсутствуют изменения на глазном дне;

г) выделение белка прекращается после длительного нахождения в горизонтальном положении;

д) ортостатическая протеинурия обычно не превышает 1 г/сутки;

е) ортостатическая протеинурия возникает в юношеском возрасте – 13-20 лет, у половины больных исчезает через 5-10 лет.

Вторая группа функциональных транзиторных протеинурий появляется у здоровых под влиянием непатологических факторов, временно повышающих проницаемость клубочковых капилляров. Наблюдается при: охлаждении, инсоляции, смазывании больших участков кожи йодом, лечении грязевыми ваннами, после употребления обильной белковой пищи (алиментарная протеинурия), после больших физических нагрузок в виде длительных походов, спортивных игр (протеинурия напряжения). После значительных физических нагрузок протеинурия достигает 3-7 г/л и выше. Протеинурия напряжения выявляется у 20 % здоровых (в том числе, у спортсменов) после резкого физического напряжения.

Патогенез протеинурии напряжения связывают с накоплением в крови в значительном количестве молочной кислоты, которая токсически действует на клубочковые капилляры, повышая их проницаемость; выделением из мышечных волокон при физической нагрузке гистона или гистоноподобных белков, повышающих проницаемость базальной мембраны клубочков; перераспределением тока крови и относительной ишемией проксимальных канальцев.

Функциональной протеинурии, в отличие от патологической, свойственно преходящее появление белка в моче (с прекращением действия вызывающего фактора экскреция белка прекращается), незначительная выраженность протеинурии – не более 1 г/л. Лишь при застойной (сердечной), ортостатической протеинурии, протеинурии напряжения содержание белка в моче может превышать 1 г/л и достигать в некоторых случаях 3-6 г/л и более.

Если с прекращением действующего фактора «физиологическая» протеинурия сохраняется длительно, необходимо провести тщательное обследование с целью уточнения ее причины, так как в таких случаях протеинурия может быть связана с заболеванием почек. При высокой и продолжительной протеинурии необходимо исключить заболевание почек, так как физическое напряжение может способствовать проявлению латентно протекающего заболевания почек.

«Ложная» протеинурия

«Ложная» протеинурия обусловлена: а) распавшимися лейкоцитами, эритроцитами, эпителиальными клетками (при наличии их в большом количестве); б) воспалительным белковым экссудатом, слизью при уретритах, пиелитах, циститах, простатитах, вульвовагинитах.

Она наблюдается при длительном хранении мочи, особенно в теплом помещении, что приводит к размножению бактерий, изменению кислой реакции на щелочную, при которой происходит разрушение эритроцитов, цилиндров, и, следовательно, возможны существенные ошибки в оценке результатов исследования. Чем больше содержание форменных элементов в моче, тем больше образуется белка. Поэтому при наличии белка и большого количества форменных элементов в моче необходимо обратить внимание на реакцию мочи. Если реакция щелочная, в этом случае патологической считается протеинурия, превышающая 0,3 г/сутки. Наличие 30 000 эритроцитов в 1 мл мочи соответствует приблизительно 1 г/л белка, такому же количеству белка соответствует наличие в 1 мл мочи 100 000 лейкоцитов.

Для исключения ложной протеинурии мочу, содержащую форменные элементы, центрифугируют, форменные элементы выпадают в осадок. Если в надосадочной жидкости (при условии, что моча хранилась недолго) протеинурия не выявляется – это была ложная протеинурия. Если выявляется протеинурия в надосадочной части свежей, не хранившейся мочи, то это истинная протеинурия.

Поскольку белок при «ложной» протеинурии образуется вне почек, ее называют *внепочечной*. Так как это обычно наблюдается при патологии мочевыводящих путей, ее называют также *постренальной*. Ложная протеинурия, как правильно, бывает незначительной (до 0,5 г/л, максимум до 1 г/л). При ложной протеинурии никогда не определяются цилиндры, т.к. белок образуется вне почек.

Алгоритм диагностического поиска при протеинурии

Тщательно проводится опрос, анамнез, физикальное обследование больного. Изучается имеющаяся у больного медицинская документация.

При протеинурии нефротического типа в первую очередь необходимо исключить заболевания, представляющие наибольшую угрозу для жизни: быстропрогрессирующий нефрит, миеломную нефропатию, амилоидоз, паранеопластические нефропатии при опухолях различных локализаций, инфекционный эндокардит и др.

После проведения оптимального спектра лабораторно-инструментальных данных решается вопрос о целесообразности нефробиопсии с выполнением электронной и иммунофлюоресцентной микроскопиии как с целью верификации диагноза, так и с целью уточнения морфологического варианта гломерулонефрита для решения вопроса об оптимальной патогенетической терапии.

При минимальной протеинурии исключается ложная, функциональная протеинурия, проводится дифференциальный диагноз между гломерулярной, тубулярной протеинурией.

У пациентов с массивной протеинурией, тяжёлым состоянием обследование для выявления нозологической формы нефропатии проводится в стационаре. Однако большую часть больных с протеинурией составляют пациенты, которым первый этап диагностического поиска может проводиться в амбулаторных условиях. Поэтому врачи общей практики должны хорошо ориентироваться в этой проблеме, знать широкий круг заболеваний, приводящих к протеинурии, уметь проводить необходимые диагностические мероприятия на первом этапе, а затем направлять больных к нефрологу.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Бородина, Л. В. Мочевой синдром : учебное пособие / Л. В. Бородина, А. В. Ягода, К. Ф. Шелудько, П. В. Корой. – Ставрополь, 2014. – 151 с.
2. Батюшин, М. М. Клиническая нефрология. Руководство / М. М. Батюшин, П. Е. Повилайтите. – Элиста: ЗАОр НПП «Джангар», 2009. – 656 с.
3. Нефрология. Национальное руководство / гл. ред. Н. А. Мухин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 608 с.
4. Нефрология : учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е. М. Шилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с.
5. Эрман, М. В. Нефрология детского возраста. Руководство / М. В. Эрман. – С-Пб., 2010. – 683 с.

ПРОТЕИНУРИЯ

Л. В. БОРОДИНА
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции изложены вопросы патогенеза, классификации, клиники, диагностики, алгоритма дифференциально-диагностического поиска при протеинурии. Представлены признаки органической, функциональной и ложной протеинурии.

Ключевые слова: протеинурия, классификация, алгоритм дифференциальной диагностики

PROTEINURIA

L. V. BORODINA
Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture outlines the issues of pathogenesis, classification, clinical picture, diagnosis, differential diagnostic search algorithm of proteinuria. The signs of organic, functional and false proteinuria are presented.

Key words: proteinuria, classification, algorithm of differential diagnosis

УДК 616.972

ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС (SYPHILIS CONGENITA)

М. С. Асхаков

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

Несмотря на то, что заболеваемость сифилисом населения России в 2 раза выше, чем населения США (33,1 и 14,9 на 100 000 населения соответственно), заболеваемость врожденным сифилисом в России в 1,3 раза ниже, чем в США (6,7 и 8,5 на 100 000 соответственно). Удельный вес заболеваемости сифилисом беременных женщин в России составляет 8-12 % в общей структуре больных сифилисом. Соотношение числа случаев врожденного сифилиса у детей и ранних форм сифилиса среди женщин детородного возраста составляет 1:500-1:800. У беременных отмечается преобладание вторичного рецидивного и скрытого раннего сифилиса, доминирование в клинической картине симптомов токсикоза, угрозы невынашивания, преждевременных родов.

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

К причинам роста заболеваемости сифилиса среди беременных относят: позднее обращение к акушерам-гинекологам по поводу беременности, отсутствие настороженности врачей в отношении возможности заболевания сифилисом беременной, особенности современного течения сифилиса, уровень роста инфекции у населения, ухудшение в последние годы санитарно-просветительной работы, недостаточная осведомлённость населения, о путях заражения, клинике и последствиях нелеченного сифилиса.

Согласно отечественной классификации врожденный сифилис делится на:

- сифилис плода (syphilis fetus);
- ранний врожденный сифилис (syphilis congenita praecox) – в возрасте до 2 лет:
  - грудного возраста (syphilis neonatorum) – в возрасте от 0 до года;
  - раннего детского возраста (syphilis infantum) – в возрасте от года до 2 лет;
  - скрытый ранний врожденный сифилис (syphilis congenita praecox latens).
- поздний врожденный сифилис (syphilis congenita tarda) – в возрасте старше 2 лет:
  - сифилис детей от 2 до 5 лет с признаками вторичного сифилиса;

- сифилис детей старше 5 лет и взрослых с признаками третичного сифилиса;
- скрытый поздний врожденный сифилис (syphilis congenita tarda latens).

Передача сифилиса потомству

Еще в XV веке врачи пытались выяснить причину передачи сифилиса потомству. Была отмечена мертворождаемость, наличие у новорожденных разнообразных клинических проявлений, свойственных и взрослым, а, с другой стороны, – необычные высыпания. Особенно удивляло рождение от больных родителей детей иногда без каких-либо проявлений инфекции. Наблюдали рождение детей с проявлениями врожденного сифилиса и от матерей, свободных от каких-либо высыпаний. Все это, вызывало не только интерес, но и попытки объяснить механизм передачи сифилиса плоду.

До открытия возбудителя болезни врачи основывались на клинических наблюдениях. Считали, что семя отца заражает зародыш, а инфицированный плод становится источником заражения матери. Это относилось к тем случаям, когда отец был болен, а у матери в начале беременности отсутствовали клинические проявления сифилиса, а затем они у нее появлялись (и чаще характерные вторичному периоду). Другим доказательством отцовской передачи считали клинические случаи рождения больного ребенка от матери без клинического проявления сифилиса и здорового – от другого мужчины (закон Кольса-Боме). Этот закон трактовали таким образом, что всякая мать, родившая ребенка, больного сифилисом, остается иммунной к этой инфекции. Существовал и закон Профета, гласивший, что дети, родившиеся без проявлений сифилиса, от матери, больной сифилисом, в дальнейшем невосприимчивы к сифилису, как правило, до периода полового созревания. Выводы Матценауэра, венского ученого, утверждавшего до открытия возбудителя, что существует единственный путь передачи сифилиса потомству – от больной матери через плаценту, оказались пророческими.

Закон Кольса-Боме опровергнут положительными реакциями Вассермана у этой категории родильниц и наличием у них скрытых форм сифилиса. Эта же реакция отвергла и закон Профета – у детей был скрытый сифилис, в дальнейшем, в период половой зрелости, возможен переход сифилиса в поздний врожденный. А может ли от больной матери родиться здоровый ребенок? Подобные случаи редки, но имеют место. Это может случиться, если заражение произошло на последних неделях беременности, а число бледных трепонем, циркулирующих в кровяном русле, недостаточно для проникновения через плаценту. Да и сама плацента выступает определенным фильтром для возбудителя.

Возникновение врожденного сифилиса зависит от длительности и стадии заболевания у беременной. Наиболее опасны первый год и вторичный период заболевания. Редко рождаются дети с признаками врожденного сифилиса от матерей с первичным периодом сифилиса. Что касается скрытого раннего сифилиса, то это зависит от его продолжительности (до 1 года или до 2 лет). Существует закон Кассовича об изнашиваемости сифилиса. А. Фурнье (1899) в своей классической монографии пишет, что на этапе вторичного периода сифилиса вначале могут быть выкидыши и мертворожденные, а затем рождение детей с признаками сифилиса. Однако были случаи рождения после этого здоровых детей, а затем вновь мертворождения. Способность к инфицированию плода уменьшается с годами, но полностью не утрачивается. Описано рождение больного ребенка через 20 лет после заражения матери. Установлены также случаи врожденного сифилиса второго поколения – от матери, больной врожденным сифилисом, и даже возможность передачи его в третьем поколении. Механизм передачи возбудителя через плаценту состоит в том, что вначале под влиянием бледной трепонемы наступают гистологические изменения последа, прежде всего сосудов ворсинок, и это создает условия для проникновения возбудителя в организм плода. Развивается специфическая септицемия даже при умеренном количестве бледных трепонем, и они попадают в различные органы плода. При гибели плода бледные трепонемы обнаруживаются в них (практически в 100 %) и в пуповине, а в плаценте – реже. Последнее объясняется интенсивностью фагоцитоза в плаценте и более выраженной иммунной системой матери по сравнению с плодом. В связи с этим для гистологического исследования обязательно брать пуповину, хотя следует исследовать и плаценту, особенно зародышевую часть. У женщин с сифилитической инфекцией плацента вовлечена в патологический процесс и можно выявить как макроскопические, так и микроскопические ее изменения.

В системе «мать-плацента-плод» следует различать: неповрежденную плаценту; фетоплацентарную недостаточность; маточно-плацентарную недостаточность; плацентарную недостаточность.

Применительно к сифилитической инфекции для маточно-плацентарной недостаточности характерны: ишемические инфаркты зон агломерации ворсин, виллузит, интервиллузит, участки фибриноидных некрозов. Для фетоплацентарной недостаточности характерны: гемодинамические нарушения, псевдоинфаркты, ангиопатия опорных ворсин. При плацентарной недостаточности наблюдаются: гипоплазия плаценты, морфологическая незрелость, признаки склероза ворсин, редукция сосудистого русла, васкулит. В ворсинках и оболочках преобладает лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Таким образом, патоморфологам следует при описании плаценты учитывать наиболее часто встречаемые следующие изменения: фуникулит, экссудативный хориоамнионит, экссудативный базальный децидуит, экссудативный децидуит + хориоамнионит, тотальный плацентит, патологическую незрелость плаценты, виллузит, интервиллузит.

Правило «нет врожденного сифилиса ребенка без сифилиса матери» остается незыблемым. При этом можно наблюдать: выкидыши и мертворождения между 4-5, чаще – 6-7 лунным (акушерским) месяцем беременности, плод выталкивается мацерированным; рождение недоношенного или доношенного ребенка с признаками врожденного сифилиса; рождение ребенка без признаков сифилиса, но появление их в течение года жизни, чаще – в первые 3 мес.; рождение ребенка без проявлений инфекции, но развитие в дальнейшем сифилиса раннего детского возраста или позднего врожденного сифилиса. Все вышеуказанное свидетельствует о необходимости правильной оценки возможности возникновения врожденного сифилиса от больной матери, выбора тактики обследования новорожденного, ее своевременности.

Клиническая картина

Поражение плода

В результате внутриутробного поражения плода бледной трепонемой его гибель наступает чаще между 6-м и 7-м лунным месяцем. Поражения внутренних органов плода носят большей частью диффузно-воспалительный характер и сводятся к мелкоклеточной инфильтрации из лимфоцитов и плазматических клеток с последующим разрастанием соединительной ткани. При выкидыше, начиная с 5-й недели беременности, преждевременных родах и мертворождениях можно обнаружить характерные для сифилиса признаки: небольшой размер и меньшая масса плода, поражение всех жизненно важных органов и систем, большое количество бледных трепонем в них. Часто страдают печень и селезенка. Органы плотные, резко увеличены, масса их значительно превосходит норму. Так, если нормальное соотношение массы печени к массе плода составляет 1:21-22, то при сифилисе плода это соотношение равно 1:14-15. Соотношение массы селезенки к массе плода – 1:320-325 и 1:190-200 соответственно. Значительно реже наблюдают сморщивание печени, причем в этих случаях обычно обнаружить бледные трепонемы невозможно.

Непосредственная причина смерти плода (а иногда и новорожденного) – поражение легких в виде так называемой «белой пневмонии», проявляющейся гнездной или разлитой мелкоклеточной интерстициальной инфильтрацией, обильной десквамацией эпителия, жировым его перерождением и заполнением им альвеол, разрастанием клеток в межальвеолярных пространствах. Пораженная «белой пневмонией» легочная ткань безвоздушная, тяжелая (тонет в воде), на разрезе серовато-белого цвета. Специфическое поражение плаценты у больной сифилисом матери обусловливает разрастание грануляций, сморщивание ворсинок, а затем последовательное закрытие просвета сосудов, что, в свою очередь, ведет к нарушению питания плода, затрудняет обмен веществ и, наконец, бывает причиной смерти плода. Если смерть не наступила, то у ребенка диагностируют следующую стадию врожденного сифилиса: сифилис детей грудного возраста (от 0 до 1 года).

Сифилис детей грудного возраста

Для врожденного сифилиса детей грудного возраста специфичны (и не бывают при приобретенном сифилисе) следующие «абсолютные» признаки: сифилитическая пузырчатка, диффузная инфильтрация кожи Гохзингера, сифилитический ринит, сифилитический остеохондрит, специфический менингит с гидроцефалией, хориоретинит.

Сифилитическая пузырчатка – самая ранняя сыпь у детей грудного возраста. Возникает в первые дни и недели жизни ребенка, часто бывает уже при его рождении. Высыпания обязательно локализованы на ладонях и подошвах, но могут быть на сгибательных поверхностях предплечий и голеней, реже – на туловище. Пузыри расположены на инфильтрированном основании медно-красного цвета, диаметр их от 0,5 до 1,0 см, они дряблые, содержат прозрачную жидкость, которая позднее может стать мутной, иногда геморрагической. Пузыри сливаются между собой, подсыхают или лопаются, обнажая кровоточащую поверхность, затем покрывающуюся корками. В содержимом пузырей можно выявить большое количество бледных трепонем.

Диффузную инфильтрацию кожи Гохзингера чаще всего обнаруживают на 8-10-й неделе жизни (рис. 1). Локализация – подошвы, ладони, кожа вокруг рта, подбородок и ягодицы. Сначала развивается диффузная эритема, затем уплотнение кожи. Кожа на ладонях и подошвах становится гладкой, блестящей («лакированной»), особенно на пятках («зеркальные подошвы»). Затем на пораженных участках появляется пластинчатое шелушение. Вследствие плотности инфильтрата кожа теряет эластичность, и возникают трещины. При сосании, плаче и крике у ребенка образуются поверхностные и глубокие разрывы кожи на местах диффузной инфильтрации. Глубокие трещины вокруг рта заживают, формируются характерные линейные рубцы, располагающиеся радиарно. Реже диффузная инфильтрация локализована на ягодицах, бедрах, мошонке и половых губах. Кожа в этих местах мацерируется, образуются эрозии и изъязвления. Вокруг заднего прохода появляются трещины. Во всех этих элементах содержится большое количество бледных трепонем.

Рис. 1. Диффузная инфильтрация кожи Гохзингера.

Сифилитический ринит нередко появляется уже при рождении ребенка или в первые 4 недели жизни. Выделяют следующие стадии сифилитического насморка: 1) сухая стадия, которая проявляется свистящим дыханием в связи с набуханием слизистой оболочки носа; 2) катаральная стадия – характеризуется выделением из носа при нажатии слизистого, гнойного или кровянистого секрета; 3) язвенная стадия, при которой появляются обильные гнойно-кровянистые выделения, покраснение и опухание носа, трещины, изъязвления вокруг носовых отверстий. Сужение просвета носа приводит к затруднению дыхания, ребенок вынужден дышать через рот, в связи с чем сосание груди подчас невозможно. В дальнейшем возникает глубокий язвенный процесс с переходом на хрящ и кости. Эти изменения могут приводить к некрозу носовой перегородки с перфорацией и последующей деформацией.

Сифилитический остеохондрит чаще наблюдают в первые 3 месяца жизни ребенка, процесс локализован в зоне роста между диафизом и эпифизарным хрящом длинных трубчатых костей. Различают три степени сифилитического остеохондрита. В норме на рентгенограмме на границе между хрящом эпифиза и диафизом кости можно видеть белую тонкую узкую (шириной 0,5 мм), почти ровную линию обызвествления хряща. При остеохондрите I степени эта линия увеличивается до 2 мм, принимает серовато-желтый оттенок, а на поверхности, обращенной к хрящу эпифиза, появляются отростки неправильной формы, отчего ровный в норме край ее становится зубчатым, зазубренным. Изолированный остеохондрит I степени не может служить доказательством сифилиса у ребенка. Для II степени характерно расширение полоски до 3-4 мм (вследствие недостаточного образования костной ткани), еще более выражена неровность ее краев. При III степени развивается и распадается грануляционная ткань, связь между хрящом и диафизом ослабляется до полного отделения. В этом случае возникает ложный паралич (болезнь Парро). При поражении верхней конечности она лежит вяло на кроватке, прикосновение к ней вызывает боль, а при пассивном движении – резкий крик и плач ребенка. Если ребенка приподнять, то пораженные верхние конечности висят, как плети; при сидячем положении ручка оттянута кзади. Болевая чувствительность и подвижность пальцев сохранены, пораженные нижние конечности притянуты к животу, что создает впечатление контрактуры. Помимо остеохондритов, при врожденном сифилисе грудного возраста могут встречаться периоститы – наслоения по диафизу длинных трубчатых костей, особенно большеберцовых. Могут быть явления остеосклероза – утолщения коркового слоя.

Специфический менингит с гидроцефалией. «Беспричинный» крик ребенка днем и ночью, независимо от приема пищи и есть признак раздражения мозговых оболочек. Иногда отмечаются судороги, косоглазие, парезы, гидроцефалия. При остро протекающей водянке явления раздражения мозговых оболочек начинаются внезапно, после чего наступает заметное увеличение головы. При хронически протекающей водянке объем черепа нарастает постепенно, причем знаки со стороны нервной системы могут отсутствовать или появляться одновременно с нарастанием гидроцефалии. Череп ребенка при сифилитической водянке имеет довольно характерный вид: в результате преждевременного окостенения, обусловливающего малую податливость теменных костей, голова принимает удлиненную форму, родничок выпячен, края его уплотнены. Лобные бугры выдаются, глазные яблоки смещаются книзу, мозговая часть черепа заметно превалирует над лицевой частью. В основе водянки лежит специфический воспалительный процесс мягкой мозговой оболочки, ведущий к образованию экссудата в полости желудочков. Появлению водянки в значительной степени способствуют и распространенные внутримозговые поражения сосудов, ведущие к повышенному отделению лимфатической жидкости в полость мозга.

Хориоретинит. Зрение страдает мало. Патогномоничны для сифилитического хориоретинита точечные желтоватые пигментации по типу «соли и перца» по периферии глазного дна. Изменяются сетчатка и сосудистая оболочка глаза.

Наряду с описанными признаками у ребенка можно обнаружить изменения, характерные для вторичного периода приобретенной инфекции (папулы, диффузное и мелкоочаговое облысение и др.). Из внутренних органов наиболее подвержены негативным изменениям печень и селезенка. В результате гепатоспленомегалии развивается «симптом паучка» – просвечивающиеся подкожные вены вокруг пупка. Могут быть поражены сердце, почки и другие органы и системы. Дети медленно прибавляют в весе, беспокойны, тревожно спят, почти беспрерывно стонут, издавая ночью пронзительный крик (симптом Систо).

Сифилис раннего детского возраста (от 1 года до 2 лет)

По клинической картине этот период сифилиса у детей напоминает вторичный рецидивный сифилис у взрослых. Наблюдаются крупные папулы розового или красноватого оттенка, немногочисленные, локализующиеся на половых органах, ягодицах, конечностях и реже – на лице. Элементы не имеют склонности к распространению, в складках обычно эрозируются. Иногда можно обнаружить мокнущие папулы за ушными раковинами, в межпальцевых складках стоп. Розеолезная сыпь отмечается очень редко. Самый характерный признак врожденного сифилиса раннего детского возраста – кондиломы заднего прохода, достигающие, как правило, больших размеров, местами эрозирующиеся.

На слизистой оболочке полости рта выявляют бляшки и эрозивные папулы. Бляшки немного

возвышаются над поверхностью, покрыты беловатым или сероватым налетом, безболезненные. Обычно локализуются на слизистой оболочке щек, миндалинах, языке, губах. На языке слившиеся бляшки могут образовывать широкие кондиломы. Также поражается слизистая оболочка гортани в виде инфильтрации или папул в области голосовых связок, что проявляется хриплым голосом и признаками стеноза.

Со стороны лимфатической системы в этот период наблюдаются увеличение и плотность паховых, подмышечных и локтевых лимфатических узлов. Костные изменения проявляются в виде периоститов на длинных трубчатых костях, преимущественно на большеберцовых, иногда поражаются кости предплечья и черепа. Может развиваться остеосклероз. Изменения со стороны внутренних органов выражены менее чем у больных сифилисом детей грудного возраста. В то же время можно обнаружить гепатоспленомегалию. У некоторых детей отмечаются умственная отсталость, эпилиптоидные припадки, гемиплегии, иногда появляются специфические менингиты, атрофия зрительного нерва.

Скрытый ранний врожденный сифилис

Подобный диагноз можно установить при сифилитической инфекции у матери и стойких положительных реакциях на сифилис (реакция микропреципитации (РМП), иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА)) у ребенка в возрасте от 0 до 2 лет в случаях отсутствия у него каких-либо проявлений сифилиса.

Поздний врожденный сифилис

К позднему врожденному сифилису относятся поражения, возникающие у ребенка старше 2 лет со дня рождения. Поздний врожденный сифилис в возрасте от 2 до 4-5 лет протекает практически так же, как у детей с сифилисом раннего детского возраста (от 1 года до 2 лет). При этом наблюдают немногочисленные папулезные высыпания, чаще сгруппированные в аногенитальной области (широкие кондиломы), крупных складках, в углах рта.

Поздний врожденный сифилис после 5 лет проявляется другими симптомами, соответствующими клиническим проявлениям третичного периода приобретенного сифилиса. Встречаются также клинические симптомы, которые никогда не наблюдаются при приобретенном сифилисе. Это так называемые достоверные (безусловные) признаки, доказывающие, что сифилитическая инфекция у больного врожденная, а не приобретенная. Достоверные признаки включают триаду Гетчинсона: дистрофия зубов, паренхиматозный кератит, лабиринтная глухота.

Зубы Гетчинсона. Встречаются у 15-20 % больных поздним врожденным сифилисом. Передние верхние резцы имеют бочкообразную форму или форму отвертки. Зубы при этом шире на уровне шейки (в пределах 2 мм), чем на режущем крае. На свободном крае зуба видны полулунные выемки. Также на режущем крае, особенно в средней части, могут быть расположены маленькие острые шипики, легко обламывающиеся. Края выемки и шипики, как правило, лишены эмали. Полулунная выемка на типичном бочкообразном верхнем резце может быть обнаружена рентгенологически еще в раннем детском возрасте. С возрастом края зубов стачиваются, и к 20-22 годам зубы становятся короткими с широким ровным и кариозным краем.

Паренхиматозный кератит. Встречается у 50 % больных поздним врожденным сифилисом. Сопровождается помутнением роговицы, светобоязнью, слезотечением, блефароспазмом. При диффузном поражении помутнение роговицы захватывает всю роговицу в виде молочного или серовато-красного «облака», особенно интенсивно в центре глаза. При очаговом процессе бывают лишь небольшие облаковидные пятнышки. Значительно выражена инъекция прикорнеальных сосудов и сосудов конъюнктивы. Исход зависит от выраженности процесса. Если помутнение небольшое, то после лечения зрение восстанавливается. В тяжелых случаях отмечают полную потерю зрения.

Лабиринтная глухота. Наблюдается у 3-4 % больных поздним врожденным сифилисом и развивается между 8-м и 15-м годами жизни. Вначале отмечаются головокружение, шум и звон в ушах, нарушается костная проводимость, а позднее развивается глухота на одно или оба уха. Глухота связана с поражением лабиринта, нередко в сочетании с дистрофическими изменениями слухового нерва. При раннем возникновении, до развития у ребенка речи, может наблюдаться глухонемота. Сифилитический лабиринтит устойчив к лечению.

Наличие хотя бы одного из достоверных признаков, подтвержденного положительными серологическими реакциями, свидетельствует о позднем врожденном сифилисе.

Вероятные (относительные) признаки – признаки, позволяющие подтвердить врожденный характер заболевания в совокупности с другими дополнительными данными (сведения о перенесенном раннем врожденном сифилисе, сифилисе у матери, положительных серологических реакциях на сифилис). К вероятным признакам относятся: саблевидные голени, рубцы Робинсона-Фурнье, деформация носа (седловидный, лорнетовидный, бараний), ягодицеобразный череп. Эта группа признаков связана со специфическими процессами, возникающими в тканях под непосредственным влиянием бледной трепонемы.

Саблевидные голени – это следствие перенесенного в грудном возрасте остеохондрита, который наряду с ранними периоститами в области метафиза, исчезающими бесследно, стимулирует более быстрый, опережающий рост большеберцовой кости по сравнению с малоберцовой (рис. 2). Из-за этого возникает своеобразное искривление голени кпереди в виде серпа, клинка сабли. Значительно реже встречаются саблевидные предплечья. Этот признак относится к «ве-

роятным», так как подобные изменения костей могут встретиться у детей с приобретенным сифилисом.

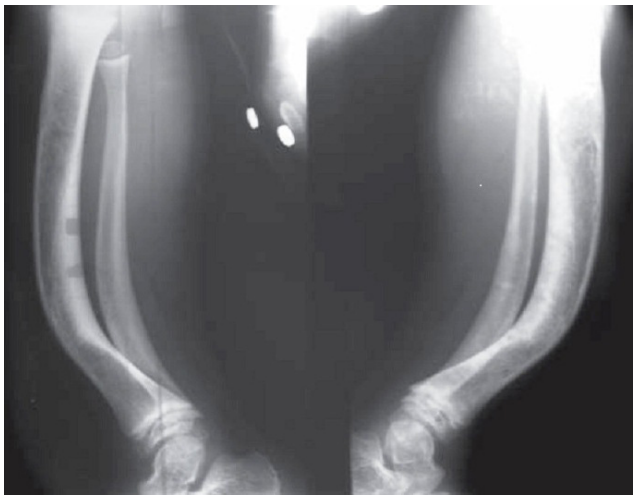


Рис. 2. Рентгеновский снимок саблевидных голеней.

Также характерно симметричное поражение многих костей, гипертрофические изменения на большом протяжении с обширными деформациями. На костях черепа могут быть периоститы, гиперостозы и гуммы.

Рубцы Робинсона-Фурнье – радиарные рубцы вокруг углов рта и на подбородке, которые свидетельствуют о перенесенной диффузной инфильтрации Гохзингера. Особенно этот признак характерен, если выявляется в детском и юношеском возрасте. Могут быть округлые рубчики с поверхностью в виде «наперстка», расположенные в углах рта (следы бывших в этих местах папул с глубоким инфильтратом).

Деформация носа возникает после перенесенного сифилитического ринита, в результате разрушения носовой перегородки диффузным мелкоклеточным инфильтратом, а также атрофии слизистой оболочки и хряща. Эту форму называют седловидной или лорнетовидной. Такая деформация может произойти и при третичном сифилисе, вследствие гуммозного процесса. Поэтому этот признак относят к «вероятным».

Ягодицеобразный череп – это результат перенесенной сифилитической гидроцефалии с остеопериоститом костей черепа. Обращают на себя внимание выступающие лобные бугры с расположенной между ними бороздкой.

У больных поздним врожденным сифилисом нередко встречаются признаки, обусловленные не прямым воздействием возбудителя сифилиса, а нарушением трофики или другими тяжелыми инфекциями и интоксикациями. Поскольку эти признаки неспецифичны, их называют *дистрофиями*. К ним относят:

- дистрофии зубов (диастема Гаше – широко расставленные верхние резцы; бугорок Карабелли – пятый добавочный бугорок на жевательной поверхности первого моляра верхней челюсти; кисетообразные первые моляры);
- «олимпийский лоб» – несимметричное увеличение лобных и теменных бугров;
- «готическое нёбо» – высокое твердое нёбо;
- аксифоидия – отсутствие мечевидного отростка грудины;
- признак Авситидийского – утолщение грудинного конца ключицы рабочей руки;
- инфантильный мизинец – палец укорочен, несколько искривлен и повернут кнутри;
- арахнодактилия – паукообразные пальцы;
- дистрофия ушной раковины – уши оттопырены и гипертрофированы;
- признак Тарновского – гипертрихоз лба и висков.

При врожденном сифилисе также наблюдаются сифилитические *гониты* – хронические синовиты коленных суставов, не затрагивающие хрящи и эпифизы костей. При этом функция суставов не нарушена.

Часто поражается нервная система, что проявляется упорной головной болью и судорогами. Наблюдаются расстройства речи, слабоумие, гемиплегии, параплегии и гемипарезы. Иногда при позднем врожденном сифилисе развивается ювенильная форма прогрессивного паралича, выявляемая к 8-10 годам. Такие дети, сначала хорошо успевающие в школе, постепенно теряют память, страдают расстройствами речи, манией величия, изменениями со стороны глаз (неподвижность зрачка, атрофия зрительного нерва).

Кожа при позднем врожденном сифилисе поражается реже, наблюдаются бугорковый и гуммозный сифилиды.

Поражение внутренних органов при позднем врожденном сифилисе встречается гораздо реже, чем в грудном возрасте, и протекает обычно в виде моносимптомов. Чаще других органов поражается печень в виде гумм или изменений по типу цирроза с увеличением всего органа. Часто одновременно с печенью изменяется и селезенка. Специфические изменения в почках проявляются в виде нефроза или нефрозо-нефрита, симптомы которого ничем не отличаются от банального воспаления. Легкие поражаются редко. Поскольку сифилис ведет к значительному снижению защитных сил организма, у таких детей может присоединиться туберкулезный процесс, что значительно осложняет диагностику. Роль позднего врожденного сифилиса в этиологии сердечных заболеваний до конца не ясна. Отмечаются редкие поражения сердца у детей в виде миокардита, эндокардита, недостаточности клапанов. Поражение желез внутренней секреции (надпочечников, половых желез, поджелудочной и щитовидной железы) остается нераспознанным в грудном возрасте и клинически проявляется в более позднем возрасте.

Диагностика

В первые 10 дней после рождения ребенка оценивать результаты серологического исследования на сифилис очень трудно. Серологические реакции на сифилис у ново-

рожденных могут быть отрицательными, так как у них недостаточно функционирует иммунная система. У новорожденного могут циркулировать трансплацентарно проникшие антитела матери (реагины, иммобилизины, агглютинины), которые разрушаются к 3-4 месяцам жизни ребенка, изредка их распад затягивается до 6 месяцев. Однако на практике решать болен или нет ребенок ранним врожденным сифилисом необходимо раньше 3 месяцев. Эта задача трудная, и подход должен быть индивидуальным. При отсутствии клинических проявлений основа постановки диагноза скрытого врожденного сифилиса – серологическая диагностика. Проводится постановка РМП с плазмой крови – экспресс-диагностика сифилиса. Реакцию с сывороткой крови (кровь из вены, РМП) оценивают от 2+ до 4+ и с разведением сыворотки от 1:2 до 1:64 (титр). Для выполнения ИФА используются тест-системы с фиксированными антителами различных классов (иммуноглобулины классов M и G). Диагностическую и клиническую значимость имеет определение иммуноглобулинов классов M и G методом ИФА. Обязательна постановка РПГА.

Диагностику нередко осложняет хроническое течение без выраженных симптомов. Ребенок с хроническим заболеванием, не поддающимся соответствующей терапии, должен быть всесторонне обследован на сифилис. Каждого ребенка должны консультировать: педиатр, невролог, офтальмолог и отоларинголог.

Лечение

Специфическое лечение раннего врожденного сифилиса

Бензилпенициллина натриевую соль детям в возрасте до 6 месяцев вводят внутримышечно по 100 тыс. ЕД на 1 кг массы тела в сутки, разделяя на 4 инъекции (каждые 6 ч). Детям в возрасте до 1 месяца – разделяя на 6 инъекций (каждые 4 ч). Длительность терапии 20 дней. Детям в возрасте старше 6 месяцев препарат вводят из расчета 75 тыс. ЕД на 1 кг массы тела. У детей старше одного года препарат применяется по 50 тыс. ЕД на 1 кг массы тела.

Специфическое лечение позднего врожденного сифилиса

Бензилпенициллина натриевую соль назначают по 50 тыс. ЕД на 1 кг массы тела в сутки внутримышечно, разделяя на 6 инъекций (каждые 4 ч), ежедневно в течение 28 дней, через 2 недели – 2-й курс аналогичными дозами в течение 14 дней.

Профилактическое лечение назначают беременным и детям, не имеющим клинических и серологических данных в пользу сифилиса, рожденным от матерей, имеющих сифилис, но не получавших по этому поводу специфического лечения или получавших его в недостаточном объеме, а также не получавших профилактического лечения во время беременности при показаниях к нему. Длительность терапии новорожденного, мать которого не получила профилактического лечения, составляет 10 дней, если не получала специфической терапии – 20 дней.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Асхаков, М. С. Лечение сифилиса и серорезистентности / М. С. Асхаков, А. В. Одинец, З. А. Исхакова // Всеросс. междисцип. научно-практич. конф.: «Современная дерматовенерология: проблемы и решения». – Казань, 26 марта, 2015. – С. 32-37.
2. Асхаков, М. С. Скрытые формы сифилиса. Основные принципы диагностики и терапии сифилиса / М. С. Асхаков, Н. В. Чеботарева // Вест. молодого ученого. – 2016. – Т. 14. – № 3. – С. 11-16.
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», 2013. – 444 с.
5. 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.
6. Чеботарев, В. В. Дерматовенерология / В. В. Чеботарев, М. С. Асхаков // Учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 680 с.

ВРОЖДЕННЫЙ СИФИЛИС (SYPHILIS CONGENITA)

М. С. АСХАКОВ

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

В лекции представлены современные аспекты течения врожденного сифилиса. Описаны пути передачи сифилиса потомству, а также клиническая картина, диагностика и лечение врожденного сифилиса.

Ключевые слова: врожденный сифилис, дистрофии, достоверные признаки, остеохондрит, новорожденные

CONGENITAL SYPHILIS (SYPHILIS CONGENITA)

M. S. ASKHAKOV

Stavropol State Medical University, Stavropol

The lecture presents the modern aspects of the flow of congenital syphilis. The ways of transmission of syphilis to posterity as well as the clinical picture, diagnosis and treatment of congenital syphilis are described.

Key words: congenital syphilis, malnutrition, reliable signs, osteochondritis, newborns

УДК 616-007.17.74-053.4

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕНА-БЕККЕРА У ТРЕХ МАЛЬЧИКОВ. ОПИСАНИЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ

В. Д. Унтевская

ФГБАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшена и ее аллельный вариант – дистрофия Беккера – наиболее частая и хорошо изученная форма тяжелой нервно-мышечной патологии. Х-сцепленная рецессивная мышечная дистрофия Дюшена-Беккера (МДД/Б) характеризуется сравнительно ранним началом и относительно быстрым прогрессированием процесса [1, 3, 11].

Обобщенные данные о распространенности МДД/Б в разных популяциях указывают на относительно высокую частоту этой формы, колеблющуюся от 9,7 до 32,6 на 100 тысяч родившихся живыми мальчиков [2, 7]. Развитие заболевания связывают с мутациями самого крупного на сегодняшний день из известных генов – дистрофина, который имеет 2,5 миллионов пар оснований и занимает 2 % Х-хромосомы [2, 7, 9]. Кодирующая часть гена разделена на 79 экзонов и составляет менее 1 % геномной области [10]. Делеции в гене дистрофина в области поражения одних и тех же экзонов могут быть обнаружены как в случае клинического варианта миодистрофии Дюшена, так и в случае клинической формы миодистрофии Беккера. Данный феномен соответствует гипотезе сдвига трансляционной «рамки считывания», когда синтезируется нефункциональный белок [11]. Если сдвига «рамки считывания» не происходит, то клинически выявляется более доброкачественный вариант течения заболевания по типу миодистрофии Беккера. Если происходит сдвиг «рамки считывания», то развивается более тяжелый вариант течения болезни по типу миодистрофии Дюшена [9, 10].

Таким образом, углубленный молекулярно-генетический анализ МДД/Б указывает на ее значительную гетерогенность, связанную с различными мутациями в гене дистрофина [11]. В литературе нет отдельного обозначения гена миодистрофии Дюшена или гена миодистрофии Беккера, а имеется единый ген дистрофина. Кроме того, клинические варианты течения заболевания иногда длительно невозможно дифференцировать однозначно, поэтому применяется обозначение заболевания «миодистрофия Дюшена/Беккера».

Более чем у 60 % больных мальчиков обнаруживаются протяженные делеции, захватывающие от одного до нескольких соседних экзонов, сосредоточенные обычно в двух «горячих» районах – в области 5′-конца гена (экзоны 6-19, дистальные) и в 3′- конце (экзоны 40-53, проксимальные) [2, 6]. Уже известно, что проксимальные делеции возникают в раннем эмбриогенезе и имеют больше шансов стать «семейными» мутациями. Дистальные делеции возникают позднее и чаще встречаются как изолированные случаи. Идентификация делеции в гене дистрофина у больного является бесспорным подтверждением диагноза [8].

Клиническая картина МДД/Б достаточно хорошо изучена. Первые признаки болезни в виде мышечной слабости появляются в возрасте 2-5 лет. У части больных задержка моторного развития проявляется уже на 1-2 году жизни. Дети начинают испытывать затруднения при подъеме по лестнице, утомление при беге, длительной ходьбе, часто спотыкаются и падают. Постепенно затрудненными становятся ходьба, вставание с низкого стула. При вставании больные прибегают к использованию вспомогательных приемов: вставание «лесенкой» или «взбирание по самому себе». Отмечается изменение походки по типу «утиной». Атрофия мышц развивается преимущественно в области тазового пояса, бедер. В сравнении с нижними конечностями, верхние конечности длительное время остаются интактными. Главным признаком на ранней стадии являются псевдогипертрофии различных групп мышц, особенно икроножных. Позднее, у некоторых больных, могут возникнуть псевдогипертрофии дельтовидных мышц [1, 3, 4, 7].

В данной статье представлено описание течения прогрессирующей МДД/Б, обусловленной мутацией в 45-50 экзонах гена дистрофина у трех братьев в одной семье.

Александр Г., 9 лет, родился от первой беременности, протекавшей без особенностей, у молодых здоровых родителей, армян по национальности, не состоящих в кровном родстве. Масса при рождении 3500 г, длина 51 см, оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Ходить начал в возрасте 1 года. Из перенесенных заболеваний: редко ОРВИ, ветряная оспа. В возрасте семи лет пошел в 1-й класс общеобразо-

Унтевская Вера Дмитриевна, магистр 2-го курса ФГБАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет»;
тел.: 896147252287;
e-mail: untevskaya_vera26@mail.ru

вательной школы, где впервые обращено внимание на невозможность бега на уроках физкультуры. Через год родители отметили увеличение икроножных мышц. Мальчик стал часто спотыкаться, падать при ходьбе, быстро уставал. К специалистам родители не обращались.

При осмотре мальчика выявлено его диспропорциональное телосложение: выраженная псевдогипертрофия икроножных мышц и умеренная гипотрофия мышц бедер, тазового и плечевого пояса. Вместе с тем, антропометрические данные соответствовали среднему физическому развитию: вес 28 кг (4-й коридор), рост 133 см (4-й коридор), окружность головы 52 см (4-й коридор), окружность груди 67 см (4-й коридор). Из особенностей фенотипа отмечались крыловидные лопатки, высокая и тонкая линия талии, диастаз прямых мышц живота, атоничная передняя брюшная стенка, плосковальгусная установка стоп. Походка переваливающаяся, с отклоненным назад туловищем, тазовый пояс при ходьбе выступает вперед.

Руслан Г., 8 лет, средний брат Александра Г., родился от 2-й беременности, протекавшей без особенностей, вторых родов в срок. Масса при рождении 3600 г, длина 53 см, оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Ходить начал в возрасте 1 года 3 месяцев, несколько позднее старшего брата. Из перенесенных заболеваний: редко ОРВИ, вирусный гепатит А. В возрасте трех лет родители обратили внимание на увеличение икроножных мышц, как у старшего брата. В возрасте пяти лет у ребенка появились жалобы на боли в икроножных мышцах, ребенок стал быстро уставать, даже после незначительной физической нагрузки. С шести лет перестал набирать вес, а в семь лет изменилась походка, появились спотыкания и падения при ходьбе, мальчик начал использовать вспомогательные приемы при подъеме по лестнице, вставании со стула.

Осмотр ребенка, как и в первом случае, выявил диспропорциональность телосложения: гипертрофию икроножных мышц, но более выраженную гипотрофию мышц тазового пояса, а также мышц плечелопаточной области. Антропометрические данные среднего брата находились на уровне показателей низкого физического развития: вес 20 кг (1-й коридор), рост 115 см (1-й коридор), окружность головы 53 см (2-й коридор), окружность груди 55 см (1-й коридор). Как и у старшего брата к особенностям фенотипа можно отнести: крыловидные лопатки, высокую и тонкую линию талии, диастаз прямых мышц живота, атоничную переднюю брюшную стенку, плосковальгусную установку стоп. Походка – переваливающаяся, с отклоненным назад туловищем и выступающим вперед тазовым поясом. Дополнительно у среднего брата отмечался сколиоз грудопоясничного отдела позвоночника, умеренные сгибательные контрактуры пальцев кистей и стоп.

Эрнест Г., 5 лет, младший брат Александра Г., родился от 3-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания с ранних сроков, третьих преждевременных родов в сроке 34 недель в 32 года. Масса при рождении 2400 г, длина 49 см, оценка по шкале Апгар 7-8 баллов. С рождения отмечалась задержка моторного развития: голову удерживал с семи месяцев, сидел самостоятельно в возрасте года, ходить при поддержке начал в возрасте двух лет. Из перенесенных заболеваний: часто ОРВИ, обструктивный бронхит. Увеличение икроножных мышц, как у старших братьев, родители заметили с двухлетнего возраста. После начала самостоятельной ходьбы быстро уставал, падал и спотыкался.

При осмотре мальчика так же, как и у старших братьев, обращала внимание гипертрофия икроножных мышц, однако гипотрофии мышц тазового пояса и плечелопаточной области не отмечалось. Антропометрические данные находились на уровне показателей физического развития выше среднего: вес 23 кг (5-й коридор), рост 114 см (5-й коридор), окружность головы 53 см (4-й коридор), окружность груди 60 см (5-й коридор). Из особенностей фенотипа отмечены выраженные крыловидные лопатки, атоничная передняя брюшная стенка, плосковальгусная установка стоп. Походка переваливающаяся, мелкими шагами. Однако, в отличие от старших братьев, талия не выражена, живот увеличен в объеме.

С целью уточнения диагноза всем братьям и родителям детей определена активность креатинфосфокиназы сыворотки крови, как основного маркера данной патологии: отец – 117 ед/л (в пределах нормы), мать – 1117 ед/л (норма до 140), Александр Г. – 5238 ед/л (норма до 180), Руслан Г. – 8761 ед/л, Эрнест Г. – 11345 ед/л, что дало основание предположить МДД/Б. Проведено молекулярно-генетическое исследование у детей на поиск делеций в гене дистрофина – у всех братьев обнаружена делеция 45-50 экзонов гена, что подтверждает диагноз МДД/Б.

Данное наблюдение интересно тем, что в одной семье имеются три больных мальчика МДД/Б с достаточно протяженной проксимальной делецией в гене дистрофина. Клиническое течение болезни у братьев отличается сроками появления первых признаков заболевания: в семь лет у старшего брата, три года у среднего и в год у младшего, а также более тяжелыми клиническими проявлениями у среднего и младшего братьев, что свидетельствует об известном феномене антиципации – «омоложения» заболевания у более молодых родственников. В данной семье носительницей патологического гена является мать мальчиков. В связи с этим, семье даны разъяснения о возможности проведения дородовой диагностики в связи с высоким риском повторного рождения детей мужского пола с МДД/Б.

Литература

1. Бадалян, Л. О. Ранняя диагностика и лечение прогрессирующих мышечных дистрофий: методические рекомендации / Л. О. Бадалян, П. А. Темин, М. Ю. Никанорова. – М., 2009. – 49 с.
2. Горбунова, В. Н. Молекулярная неврология. Часть 1. Заболевания нервно-мышечной системы / В. Н. Горбунова, Е. А. Савельева-Васильева, В. В. Красильников. – СПб.: «Интермедика», 2000. – 320 с.
3. Гончарова, О. В. Реабилитация детей с прогрессирующей мышечной дистрофией / О. В. Гончарова, С. Б. Артемьева, Е. С. Ачкасов, Е. Б. Литвинова // Росс. вест. перинатол. педиатр. – 2014. – № 4. – С. 28-32.
4. Грознова, О. С. Современные методы обследования больных гипертрофической кардиомиопатией / О. С. Грознова, И. В. Леонтьева, А. А. Полякова // Росс. вест. перинатол. педиатр. – 2014. – № 4. – С. 23-28.

5. Лобзин, В. С. Лечение наследственных миодистрофий / В. С. Лобзин // Молекулярная диагностика наследственных болезней и медико-генетическое консультирование. – М., 2015. – Т. 2. – С. 118-125.
6. Russo, F. B. Induced pluripotent stem cells for modeling neurological disorders / F. B. Russo, F. R. Cugola, I. R. Fernandes [et al.] // World J. Transplant. – 2015. – Vol. 5. – P. 209-221.
7. Falzarano, M. S. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy / M. S. Falzarano, C. Scotton, C. Passarelli, A. Ferlini // Molecules. – 2015. – Vol. 20. – P. 18168-18184.
8. Bushby, K. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management / K. Bushby, R. Finkel, D. J. Birnkrant [et al.] // Lancet Neurol. – 2010. – Vol. 9. – P. 77-93.
9. Bushby, K. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care / K. Bushby, R. Finkel, D. J. Birnkrant [et al.] // Lancet Neurol. – 2010. – Vol. 9. – P. 177-189.
10. Long, C. Postnatal genome editing partially restores dystrophin expression in a mouse model of muscular dystrophy / C. Long, L. Amoasii, A. A. Mireault [et al.] // Science. – 2016. – Vol. 351. – P. 400-403.
11. Nelson, C. E. In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy / C. E. Nelson, C. H. Hakim, D. G. Ousterout [et al.] // Science. – 2016. – Vol. 351. – P. 403-407.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МЫШЕЧНАЯ ДИСТРОФИЯ ДЮШЕНА-БЕККЕРА У ТРЕХ МАЛЬЧИКОВ. ОПИСАНИЕ СЕМЕЙНОГО СЛУЧАЯ

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

Описан клинический случай прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшена-Беккера у трех родных братьев разного возраста. Молекулярно-генетическое исследование выявило у мальчиков проксимальную протяженную делецию в гене дистрофина, затрагивающую 45-50 экзоны гена. Приведены современные данные, посвященные этой проблеме.

Ключевые слова: прогрессирующая мышечная дистрофия, ген дистрофина, делеция, экзон

PROGRESSIVE DUCHENNE-BECKER MUSCULAR DYSTROPHY IN THREE BOYS. THE DESCRIPTION OF FAMILIAL CASE

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

The clinical case of progressive Duchenne-Becker muscular dystrophy in three siblings of different age is described. Molecular genetic study found out boys proximal longest deletion in the dystrophin gene that affects gene exons 45-50. Modern data on this problem are given.

Key words: progressive muscular dystrophy, dystrophin gene, deletion, exon

УДК 616.366-003.7-053.2

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ – ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРОВ

Н. А. Куликова [1], Н. Ю. Рылова [2], Д. В. Куликов [2]

[1] АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативный диагностический центр», Ставрополь
[2] ГБПОУ СК «Ставропольский базовый медицинский колледж», Ставрополь

Куликова Наталья Александровна, врач общей практики АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативный диагностический центр»;
тел.: 89620162884; e-mail: serenata10@mail.ru

Рылова Наталья Юрьевна, к. м. н., преподаватель педиатрии ГБПОУ СК «Ставропольский базовый медицинский колледж»;
тел.: 243175; e-mail: n_rylova@bk.ru

Куликов Дмитрий Владимирович, преподаватель хирургии ГБПОУ СК «Ставропольский базовый медицинский колледж»;
тел.: 89620169660: e-mail: dmk23@bk.ru

В структуре болезней пищеварительного тракта в детском возрасте высокий удельный вес имеют заболевания желчевыводящих путей.

Вопрос по тактике ведения детей с желчнокаменной болезнью остается дискутабельным. В настоящее время данная патология достаточно изучена, но в литературных данных нет единства взглядов на сущность этой проблемы, оцениваются обсуждаемые вопросы неоднозначно, иногда противоречиво.

Это связано с тем, что мало работ, посвященных динамике наблюдения за детьми с желчнока-

менной болезнью и исходами этого заболевания в детском возрасте. Нет однозначного ответа на вопрос, как трактовать у детей осадок в желчном пузыре. Не до конца выяснены механизмы формирования желчных камней и связанные с ними клинические проявления. В связи с этим проблема стала актуальной для педиатров, гастроэнтерологов, детских хирургов, специалистов функциональной диагностики, морфологов.

Еще несколько десятков лет назад желчнокаменная болезнь не только не являлась проблемой детского возраста, но была редким заболеванием в отличие от взрослых. У детей болезнь встречается в 600-1000 раз реже, чем у взрослых. В последние годы отмечается неуклонное увеличение числа случаев желчнокаменной болезни у детей, в том числе у детей младшего возраста, описаны случаи холелитиаза у новорожденных. По данным ряда исследователей, частота патологии за последние 10 лет возросла в 10 раз – с 0,1 до 1 %, тогда как у взрослых за этот период всего в 2 раза [6].

Холелитиаз является мультифакториальным заболеванием. В детском возрасте ведущими этиологическими факторами являются наследственная предрасположенность [10], наличие аномалий развития желчных путей, нарушения режима и рациона питания. Выявлена зависимость формирования желчных камней при наследовании гаплотипа B12 и B18 по системе HLA [4].Особое внимание стали уделять нарушению холестериногенеза во время беременности [11]. В настоящее время в литературе появились работы, посвященные холелитиазу у детей на стадии уже сформировавшегося желчного камня.

Между тем, особый интерес представляют дети, у которых по результатам УЗИ в полости желчного пузыря определяется негомогенное содержимое, которое трактуется как «осадок» или «билиарный сладж» [1]. По мнению ряда авторов, он является начальной стадией желчнокаменной болезни. Это обосновывается характером биохимических изменений желчи, мало отличающихся от таковых у больных с холелитиазом, а также отрицательной динамикой билиарного сладжа у каждого второго больного, проявляющейся либо увеличением объема сладжа, либо формированием желчного камня. Кроме того, в последних работах показана роль иммунного статуса у больных с билиарным сладжем и холелитиазом. Выявлен ряд факторов, которые могут оказывать определенную роль на эволюцию развития билиарного сладжа. Среди них можно выделить неблагоприятное течение интранатального периода (стремительные роды), а у детей старшего возраста – воздействие стресса, нарушение психосоциального и вегетативного статуса. Это может явиться причиной функциональных нарушений со стороны различных отделов пищеварительного тракта, в том числе и желчного пузыря, и приводить к нарушению его сократительной функции, формированию деформаций, нарушению энтерогепатической циркуляции и образованию сладжа [5].

Затянувшаяся физиологическая желтуха способствует повышенному содержанию в желчи свободного билирубина, который образует прочные соединения с катионами металлов. Тем самым изменяется коллоидное состояние желчи и появляется осадок у детей раннего возраста. Ранний перевод на искусственное и смешанное вскармливание, несбалансированное питание детей старшего возраста обусловливают недостаточное поступление в организм основных эссенциальных микроэлементов, а также энтеросорбентов и натуральных желчегонных продуктов, что способствует нарушению метаболизма желчи и последующему формированию желчных камней [7].

Клиническая картина желчнокаменной болезни у детей разнообразна. Частой особенностью течения заболевания у детей, в отличие от взрослых, является латентное, бессимптомное течение длительное время (примерно у половины больных). Дети не предъявляют жалоб, и камни обнаруживаются случайно [2, 8]. Один из таких случаев желчнокаменной болезни у ребенка раннего возраста наблюдался в нашей практике.

Пациент Б., мальчик, родился 20.08.2009 года. Наблюдался в клинике семейного врача г. Ставрополя.

Ребенок от 4-й беременности, протекавшей без особенностей; в анамнезе у матери 3 срочных стремительных родов. Родился с массой 4200 г, длиной 55 см, оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. К груди приложен в родильном зале. Выписан из родильного дома на 5-е сутки. Семейный анамнез отягощен по диспластикозависимым состояниям, у отца остеохондроз. Отмечалась затянувшаяся до двух месяцев конъюгационная желтуха. Ребенок регулярно наблюдался. Рос и развивался без особенностей. Находился на естественном вскармливании, кормился только грудью, не допаивался. В два месяца при проведении диспансерного осмотра выполнено УЗИ брюшной полости, выявлены повышенная эхоплотность стенок желчного пузыря, взвесь в его полости (рис. 1).

Рис. 1. Повышенная эхоплотность стенок желчного пузыря, наличие взвеси в его полости.

В общем анализе крови отмечались: незначительный лейкоцитоз, базофилия, небольшая эритропения, уровень гемоглобина на нижней границе нормы, незначительное снижение СОЭ. В биохимических анализах крови: показатели общего и прямого билирубина на верхнем уровне нормы; показатели щелочной фосфатазы не увеличены. Общий анализ мочи без особенностей. Для коррекции выявленных

нарушений были назначены урсодезоксихолевая кислота (урсосан) по ¼ кап 1 раз в сутки на ночь длительно, креон 10 000 Ед по ¼ кап 2 раза в день курсом 14 дней.

Контрольное УЗИ брюшной полости было проведено через два месяца в возрасте 4-х месяцев, были обнаружены признаки конкремента в полости желчного пузыря (рис. 2). В биохимических анализах крови отмечалось незначительное повышение уровня АЛТ, остальные показатели были в норме.

Рис. 2. Признаки конкремента в полости желчного пузыря.

Очередное динамическое УЗИ брюшной полости проведено в 7,5 месяцев жизни. По данным УЗИ описываемые изменения в полости желчного пузыря следует дифференцировать с мелким конкрементом, в сравнении с предыдущим УЗИ положительная динамика (рис. 3). При биохимическом исследовании крови отклонений от нормальных показателей не обнаружено.

Рис. 3. Наличие мелких конкрементов в полости желчного пузыря.

Контрольное УЗИ брюшной полости, согласно которому отмечалась контурная деформация желчного пузыря, выполнено в 11 месяцев. В общем анализе крови, биохимических анализах патологии не выявлено. Катамнез в возрасте 5 лет: жалоб нет, объективные данные свидетельствуют об отсутствии желчнокаменной болезни.

Данный случай подтверждает, что стремительные роды можно рассматривать как один из неблагоприятных факторов, способствующих развитию литиаза, подобно воздействию стрессовых ситуаций у старших детей. К этому ряду можно, очевидно, причислить все патогенные ситуации перинатального периода, приводящие к стрессу новорожденного ребенка (острая и хроническая гипоксия плода, асфиксия при рождении, инфекции, гемодинамические нарушения, инвазивные методы оказания неотложной помощи и др.). Стресс, в свою очередь, может явиться причиной функциональных нарушений со стороны различных отделов пищеварительного тракта, в том числе и желчного пузыря, и приводить к нарушению его сократительной функции, формированию деформаций, что наблюдалось в приведенном примере, нарушению энтерогепатической циркуляции и образованию сладжа.

Ранний перевод на искусственное и смешанное вскармливание приводит к изменению коллоидного состояния желчи и появлению «билиарного сладжа». Естественное вскармливание оказывает пожизненный протекторный эффект в отношении гиперлипидемии, гиперинсулинемии, ожирения и т. п. В женском молоке находится много таурина – одной из важнейших аминокислот. Таурин улучшает всасывание липидов, а конъюгация его с желчными кислотами уменьшает токсичность и улучшает их всасываемость. При поступлении таурина в организм повышается скорость секреции желчных кислот и снижается выработка холестерина. Ранний перевод ребенка на искусственное вскармливание считается фактором риска по камнеобразованию [2].

Отсутствие практики допаивания детей водой, в соответствии с международными рекомендациями, особенно в жаркое время года и в регионах с жарким климатом, способствует изменению коллоидного состояния желчи и появлению осадка в желчном пузыре у детей раннего возраста. Возможно, стремительное увеличение холелитиаза у детей раннего возраста в 10 раз за последние 10 лет связано именно с повсеместным введением международных рекомендаций по питанию, включающих пункт об отсутствии необходимости давать дополнительно жидкость детям.

Некоторые ученые рекомендуют увеличивать объем принимаемой детьми жидкости до 10-20 мл/кг в сутки с целью лечения и профилактики конъюгационных желтух [9]. Вероятно, к этому можно добавить и профилактику билиарного сладжа и последующего формирования холелитиаза у детей раннего возраста.

Приведенный пример позволяет проследить динамику течения холелитиаза у ребенка раннего возраста, получавшего постоянное базисное лечение – урсодезоксихолевую кислоту. В возрасте двух месяцев обнаружен «сладж-синдром», в возрасте 4-х месяцев констатирован конкремент в полости желчного пузыря, который в динамике (7,5 мес.) уменьшился, а в 11 месяцев зарегистрирована только контурная деформация желчного пузыря при отсутствии камня. Катамнестическое наблюдение за ребенком в течение 5 лет констатировало отсутствие патологии и формирования желчнокаменной болезни у этого ребенка.

Литература

1. Билиарный сладж: клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты / О. Н. Царькова, А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова [и др.] // Уральск. мед. журн. – 2007. – № 5. – С. 15-19.
2. Запруднов, А. М. Особенности клинического проявления холелитиаза у детей / А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – № 2. – С. 29.
3. Запруднов, А. М. Лечение детей с желчнокаменной болезнью / А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова // Росс. вестн. перинатол. педиатр. – 2000. – № 2. – С. 39.
4. Запруднов, А. М. Билиарная патология у детей / А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова. – М.: Мединформагенство, 2008. – 376 с.
5. К вопросу о билиарном сладже у детей / Т. А. Пискун, О. К. Емильян, Ю. А. Куликовская, В. А. Прилуцкая // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2013. – С. 210-211.
6. Клинические, анамнестические, ультрасонографические и микроэкологические особенности желчнокаменной болезни в детском возрасте / В. П. Булатов, А. А. Камалова, Г. А. Хуснуллина [и др.] // Росс. вест. перинатол. педиатр. – 2009. – № 5. – С. 40-43.
7. Ковалева, Л. П. Современные теории изменения желчи при холелитиазе / Л. П. Ковалева, Т. П. Сизых // Сибирск. мед. журнал. – 2006. – № 1. – С. 11-15.
8. Лупаш, Н. Г. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста (клинико-патогенетические, эпидемиологические аспекты): автореф. дис.… канд. мед. наук / Н. Г. Лупаш. – М., 2005. – 25 с.
9. Первишко, О. В. Этапность лечения и исходы конъюгационных желтух у детей раннего возраста / О. В. Первишко, В. А. Шашель, В. Н. Муравьева // Мед. вест. Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 4 (370). – С. 369-372.
10. Харитонова, Л. А. Роль наследственных факторов в генезе камнеобразования у детей с холелитиазом / Л. А. Харитонова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы конференции. – М., 1999. – С. 174-175.
11. Шакарян, К. А. Особенности терапевтической тактики при желчнокаменной болезни у детей раннего возраста: автореф. дис.… канд. мед. наук / К. А. Шакарян. – М., 2010. – 26 с.

ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ – ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРОВ

Н. А. КУЛИКОВА, Н. Ю. РЫЛОВА, Д. В. КУЛИКОВ

Ставропольский краевой клинический консультативный диагностический центр, Ставрополь

Ставропольский базовый медицинский колледж, Ставрополь

Представлено динамическое наблюдение редко встречающейся патологии в раннем детском возрасте – желчнокаменной болезни у ребенка раннего возраста, задокументированное УЗИ органов брюшной полости.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, «билиарный сладж», ранний детский возраст

GALLSTONE DISEASE AS A PROBLEM FOR PEDIATRICIANS

N. A. KULIKOVA, N. YU. RYLOVA, D. V. KULIKOV

Stavropol Regional Clinical Advisory-Diagnostic Center, Stavropol

Stavropol Basic Medical College, Stavropol

The dynamic observation of a rare disease in infancy: gallstone disease in young children is presented. The ultrasound of the abdomen is documented.

Key words: cholelithiasis, «biliary sludge», infancy

НОВОСТИ ДИССЕРТАЦИОННЫХ СОВЕТОВ

КВЕТКОВСКАЯ А. А.

СОСТОЯНИЕ ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫХ СОСУДОВ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С СОСУДИСТОЙ МОЗГОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» и защищена в ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор М. Ю. Мартынов.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор М. Е. Евсевьева.

Дата защиты: 21.12.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.072.09.

Цель исследования – на основании клинического, лабораторного и инструментального обследования изучить структуру сопутствующих заболеваний и факторов риска у лиц с впервые возникшим ишемическим инсультом полушарной локализации и на основании полученных результатов предложить включение индивидуально обоснованных дополнительных исследований в профилактические осмотры.

У лиц, впервые перенесших ишемический инсульт полушарной локализации, изучена структура сопутствующих сосудистых заболеваний и факторов риска ишемического инсульта и определена их связь с возрастом. В молодом и среднем возрасте основными сопутствующими сосудистыми заболеваниями и факторами риска ишемического инсульта являются малые аномалии развития сердца, нарушение липидного спектра крови, наследственность, отягощенная по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям, эмоциональный стресс, увеличение индекса массы тела с абдоминальным типом отложения жира, утолщение комплекса интима-медиа и курение. У лиц старшего возраста более значимыми являются выраженные формы ишемической болезни сердца, нарушения внутрисердечной гемодинамики и ритма сердца, стенозирующие поражения магистральных артерий головы. На основании клинического и инструментального обследования изучены сопутствующие кардиальные заболевания и факторы риска у больных ишемическим инсульома и оценено влияние возраста на их структуру. Показано, что у лиц молодого и среднего возраста кардиальные нарушения наиболее часто представлены малыми аномалиями развития сердца и безболевой ишемией миокарда. В старшем возрасте сопутствующей кардиальной патологией являются выраженные формы хронической сердечной недостаточности, ишемическая болезнь сердца с развитием мелко- и крупноочагового кардиосклероза и нарушения ритма, представленные, в первую очередь, мерцательной аритмией и желудочковой экстрасистолией. С учетом возрастных особенностей, сопутствующих заболеваний и факторов риска изучено состояние комплекса интима-медиа внутренней сонной артерии, и проведен анализ заболеваний, влияющих на него. Показано, что наряду с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом, курением и избыточным весом на толщину комплекса интима-медиа независимое влияние оказывает наследственность, отягощенная по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям. Изучено значение уровня общего холестерина и его фракций. Показано, что большее значение, чем уровень общего холестерина, особенно у лиц молодого и среднего возраста, имеет нарушение соотношения фракций высоко- и низкоплотных липопротеидов и гипертриглицеридемия. Проведен ретроспективный анализ прогностической значимости шкал FRAMINGHAM и SCORE в развитии ишемического инсульта. Показана важность оценки гипертрофии миокарда на основании ЭКГ, липидного спектра и триглицеридов крови, что обусловливает ретроспективно более точное прогнозирование риска развития ишемического инсульта по шкале FRAMINGHAM, особенно у лиц молодого и среднего возраста.

Полученные результаты позволяют оптимизировать и дифференцировать подход к оценке сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска у лиц, перенесших ишемический инсульт, и на основании этого индивидуализировать мероприятия по предупреждению ишемического инсульта. Результаты, полученные в ходе исследования, показывают, что у лиц молодого и среднего возраста при профилактике ишемического инсульта необходимо принимать во внимание возможность наличия малых

аномалий развития сердца, а также развития безболевой ишемии миокарда. Результаты проведенного исследования показывают важность исследования комплекса интима-медиа и оценки сопутствующих заболеваний, влияющих на его выраженность, и приоритетного направления на дуплексное сканирование лиц, имеющих факторы риска, способствующие утолщению комплекса интима-медиа. Полученные результаты указывают на значение исследования, в первую очередь у лиц молодого и среднего возраста, не только уровня общего холестерина, но и его фракций и уровня триглицеридов.

КОЙЧУЕВ А. А.

РЕГИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПРОФИЛАКТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор А. Б. Ходжаян.

Дата защиты: 30.10.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.110.01.

Цель исследования – научно обосновать, разработать и реализовать на региональном уровне систему организационных мероприятий, повышающих эффективность профилактики онкологических заболеваний и реабилитации пациентов, страдающих от них.

Представлены результаты комплексного социально-гигиенического исследования проблемы организации профилактической и реабилитационной помощи жителям Ставропольского края в отношении онкопатологии. По результатам комплексного эпидемиологического исследования изучена частота онкологических заболеваний, а также смертность от этих болезней в Российской Федерации, Северо-Кавказском федеральном округе, Ставропольском крае в динамике. Проведена оценка ресурсов, необходимых для оказания онкологической помощи населению Ставропольского края. Проведен анализ частоты выявляемости злокачественных новообразований и факторов риска при проведении диспансеризации отдельных групп населения в Северо-Кавказском федеральном округе, Ставропольском крае и г. Ставрополе. По результатам социологического исследования определены причины низкой эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий в отношении онкопатологии. Проведена оценка уровня знаний населения по вопросам профилактики онкологических заболеваний. Изучено мнение населения о доступности качественной онкологической помощи населению. Разработана, научно обоснована система организационных мероприятий, повышающих эффективность онкологической помощи на региональном уровне, и оценена ее эффективность.

В результате проведенных исследований проблем организации профилактической и реабилитационной помощи пациентам онкологического профиля, разработаны предложения, позволяющие повысить эффективность проводимых профилактических и реабилитационных мероприятий в отношении онкопатологии. Анализ частоты выявляемости злокачественных новообразований и факторов риска позволяет при проведении диспансеризации отдельных групп населения определить зоны неэффективности и повысить настороженность врачей в отношении выявления злокачественных заболеваний на ранних стадиях. Оценка уровня знаний населения и врачей в области профилактики онкологических заболеваний позволяет определить недостатки в организации профилактической медицинской помощи жителям региона, а также определить адекватные меры по их устранению. Оценка качества жизни пациентов онкологического профиля позволяет определить «пробелы» в организации программ реабилитации и внести соответствующие изменения в их содержание. Предложенные организационные мероприятия (региональная модель профилактики и реабилитации) были внедрены в городе Ставрополе и Ставропольском крае и доказали свою эффективность, что следует из положительной динамики ряда показателей, прежде всего, снижения процента пациентов с запущенными формами онкозаболеваний.

ЗЕНИН В. В.

ОПТИМИЗАЦИЯ ОРГАНИЗАЦИИ УРОАНДРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ НА ПРИМЕРЕ ГОРОДА СТАВРОПОЛЯ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор В. Н. Муравьева.

Дата защиты: 19.06.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.110.01.

Цель исследования – научно обосновать и разработать комплекс системных мероприятий по совершенствованию организации детской уроандрологической службы города Ставрополя.

На основании результатов анализа общей и первичной заболеваемости органов мочеполовой системы детей 0-17 лет города Ставрополя, по данным федерального государственного статистического наблюдения, впервые выявлена сохраняющейся тенденция к росту данных показателей за последние 5 лет. Отмечается низкая настороженность участковых педиатров в отношении заболеваний мужской половой сферы у детей, а также недостаточный объем знаний, получаемый участковыми педиатрами, по вопросам детской урологии-андрологии, в рамках курсов повышения квалификации. Представлены данные экспертных мнений о несоблюдении специалистами (участковыми педиатрами, детскими хирургами, урологами) принципов маршрутизации мальчиков 0-17 лет с репродуктивной патологией. Установлена низкая информированность в вопросах репродуктивного здоровья мальчиков-школьников 14-17 лет, вследствие недостаточного внимания со стороны образовательных учреждений занятиям по этике и психологии семейной жизни в рамках существующих образовательных программ. С учетом проведенного комплексного медико-социального исследования научно обоснован межведомственный подход к организации охраны репродуктивного здоровья мальчиков. Впервые предложена трехзвеньевая организационно-функциональная модель оптимизации детской уроандрологической помощи в условиях города Ставрополя, а также разработана и внедрена межведомственная целевая программа «Охрана репродуктивного здоровья мальчиков на 2015-2017 гг.».

На основании проведенного исследования разработана система профилактики репродуктивной патологии у мальчиков и система консультирования мальчиков-подростков по вопросам репродуктивного здоровья в условиях лечебно-профилактических организаций и школ; разработаны и внедрены соответствующие методические рекомендации по вопросам профилактики и консультирования мальчиков-подростков в вопросах репродуктивного здоровья, для специалистов здравоохранения и образования муниципального округа. Разработаны и распространены информационные листовки для родителей, способствующие повышению настороженности в отношении сохранения репродуктивного здоровья их детей. Усовершенствованы схемы маршрутизации мальчиков 0-17 лет с выявленной уроандрологической патологией на региональном уровне. Разработаны механизмы, направленные на охрану репродуктивного здоровья мальчиков, затрагивающие институты, оказывающие влияние на него: семья, образовательные учреждения, система здравоохранения. С целью объективизации и полноты учета и анализа заболеваемости репродуктивной системы у детей предложено актуализировать учет и обобщение данных медицинских осмотров несовершеннолетних в отношении патологии репродуктивной сферы и включить в содержание формы ФГСН № 12 расширенные нозологические группы (в частности репродуктивной патологии) с половой градацией детей 0-14 лет и 15-17 лет.

МАЛЕВАНЕЦ Е. В.

ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ПО ПРИЗЫВУ В РАЗНЫЕ СРОКИ СЛУЖБЫ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России.

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор С. М. Карпов,

кандидат медицинских наук, профессор А. Д. Калоев.

Дата защиты: 15.04.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.120.01.

Цель исследования – уточнить механизмы адаптации у военнослужащих по призыву в условиях современной военной службы, для разработки рекомендаций по совершенствованию адаптационно-восстановительных процессов.

Проведён анализ неврологического и психофизиологического состояния и дана оценка адаптивно-восстановительным процессам у военнослужащих прослуживших прибывших в воинскую часть, отслуживших 3 и 9 месяцев по призыву. Данное исследование проведено в рамках одногодичного прохождения службы по призыву. Изучена структура доклинических неврологических и психофизиологических нарушений с акцентом на уровень психоневрологического здоровья военнослужащих. Дана характеристика состояния уровня неврологического и психофизиологического здоровья с учетом прохождения военной службы в разные сроки. Дана оценка функционального состояния вегетативной нервной системы у военнослужащих в группе начального становления психофизиологической адаптации (на момент прибытия в воинскую часть), в группе становления (служба 3 месяца) и завершенного становления (служба 9 месяцев) в условиях учебно-боевой деятельности как основной системы процессов психоневрологической адаптации.

Полученные результаты позволили объективизировать и оптимизировать отбор военнослужащих с учетом психоневрологических процессов и угрозы нарушения психологической безопасности военнослужащего по призыву для решения вопроса о рекомендациях привлечения (использования) военнослужащих для выполнения служебно-боевых задач в том числе в кризисных и экстремальных ситуациях. Полученные результаты позволили оптимизировать диагностику и методы реабилитации неврологических и психофизиологических нарушений у военнослужащих. Результаты исследования позволили констатировать тот факт, что длительное нервно-психическое состояние приводит к снижению качества службы военнослужащего на этапе раннего становления военнослужащих. Такие методы исследования как электроэнцефалография, каридоинтервалография позволили объективизировать функциональные нейрофизиологические изменения у военнослужащих в процессе прохождения службы, что позволяет рекомендовать данные методы исследования в оценке неврологического и психофизиологического состояния военнослужащих.

ГУКАСЯН А. Л.

ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И КРАЕВОГО ПАРОДОНТА С ПРИМЕНЕНИЕМ НИОСОМАЛЬНОГО ГЕЛЯ «РЕГЕНЕРИН»

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.11 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия; 14.01.14 – стоматология выполнена в ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и защищена в ФГБУ ПГНИИК ФМБА России.

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор И. А. Базиков,

доктор медицинских наук, профессор В. А. Зеленский.

Дата защиты: 20.01.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.015.01.

Цель исследования – повышение эффективности восстановительного лечения слизистой оболочки полости рта и краевого пародонта с помощью разработанного ниосомального геля «Регенерин».

Применение молекулярно-генетических технологий в лабораторной диагностике, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, позволило установить и идентифицировать патогенную микрофлору при достоверной и объективной оценке эффективности восстановительного лечения ниосомальным гелем «Регенерин». В эксперименте отработаны оптимальные методы получения низкомолекулярных пептидов и разработана технология их инкапсулирования в кремнийорганические нановезикулы, а также дана оценка их свойств. Разработаны фазы приготовления и рецептура ниосомального геля «Регенерин» для восстановительного лечения повреждений слизистой оболочки рта и краевого парадонта различной этиологии. Разработанные в эксперименте модели механической, химической и физической травм слизистой оболочки полости рта и пародонта для оценки эффективности разработанного геля, являются основой для дальнейших исследований особенностей течения патологических процессов в слизистой оболочке рта и способов их лечения с применением клеточных технологий. В эксперименте и в клинических исследованиях продемонстрирован терапевтический эффект восстановительного лечения гелем «Регенерин» при заживлении различных поражений слизистой оболочки рта и краевого пародонта.

Отработана технология получения низкомолекулярных пептидов из клеток плаценты. На основании проведённых исследований разработана технология инкапсулирования полученных пептидов в кремнийорганические нановезикулы. Разработаны фазы приготовления и рецептура стоматологического ниосомального геля для восстановительного лечения различных поражений слизистой оболочки рта и заболеваний пародонта. Разработаны технические условия для производства препарата на базе ООО НПО «Клеточные технологии», г. Ставрополь.

МУХОРАМОВ Ф. Ф.

ЭТАПНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ С НИЖНЕЙ МИКРОГНАТИЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.11 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Федерального медико-биологического агентства» России и защищена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии Федерального медико-биологического агентства» России.

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

Дата защиты: 03.03.2015 на заседании диссертационного совета Д 208.015.01.

Цель исследования – разработка этапного восстановительного лечения детей с нижней микрогнатией на основе магнитотерапевтического инновационного комплекса после выполнения хирургического лечения.

Выявлены особенности состояния здоровья детей и подростков с нижней микрогнатией с учетом возраста и характерных признаков развития. Впервые с учетом принципов реабилитации детей и подростков с нижней микрогнатией разработана и научно обоснована схема многоэтапного восстановительного реабилитационного лечения, основанная на применении низкочастотного магнитного поля, позволяющего улучшить психосоматическое состояние здоровья, речевые функции, качество жизни и повысить эффективность послеоперационного хирургического лечения в 2-3 раза. Впервые применена инновационная модель «Устройство фиксации аппарата «МАГ-30» и разработаны научно-практические рекомендации по технике выполнения реабилитационных процедур у детей с нижней микрогнатией в послеоперационном периоде.

Схема этапного восстановительного лечения, разработанная с учетом выявленных особенностей стоматологического здоровья детей и подростков с нижней микрогнатией, может быть рекомендована для внедрения в работу реабилитационных центров и детских стоматологических поликлиник с целью её применения в раннем послеоперационном периоде. Изученные гемодинамически значимые и микроциркуляторные критерии оценки репарационной эффективности восстановительной инновационной модели с использованием низкочастотного магнитного поля по уровням индуктивности и длительности воздействия могут быть использованы в практическом здравоохранении для анализа состояния послеоперационных больных с нижней микрогнатией. Схема многоэтапного восстановительного лечения детей и подростков с нижней микрогнатией в раннем послеоперационном периоде рекомендует более активное привлечение родителей к процессу реабилитации, это позволит улучшить физиологические, психологические показатели здоровья и адаптацию в социуме.

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 29.12.2016. Формат 60x84 /8. Бумага мелованная. Гарнитура «Pragmatica».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 7,44. Тираж 650 экз. Заказ № 853.

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