

ПЕДИАТРИЯ

КОАГУЛОПАТИИ

Клинико-анамнестические и лабораторные особенности витамин-К-дефицитной коагулопатии у детей первых месяцев жизни, алгоритм диагностики и тактика лечения заболевания

ДЕТСКОЕ ОЖИРЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени как наиболее частое осложнение ожирения; цели терапии, подходы к лечению

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Паразитозы как коморбидное состояние у детей с аллергическими заболеваниями, потенцирующее действие паразитов на течение аллергического процесса



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гладышев Д.В., д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Ефремов Е.А., д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Иванов С.А., д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

Логотова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Пирадов М.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Федоскова Т.Г., д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Туровский А.Б., д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

Хасанов Р.Ш., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

PMJ

№ 2, 2020

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <http://www.rmj.ru>

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

И.А. Королева

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электроводоводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 276546

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

27.03.2020

Главный редактор номера — профессор А.Л. Заплатников

Содержание

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Алгоритм диагностики и тактика лечения витамин-К-дефицитной коагулопатии у детей грудного возраста

А.Л. Заплатников, И.М. Османов, О.В. Бражникова, В.Н. Шейн, И.Д. Майкова, В.В. Никитин, С.Б. Медоев, М.С. Ефимов, В.В. Горев, А.А. Дементьев, Ж.Л. Чабайдзе, Ю.В. Потанина, Б.А. Ашурова, А.С. Королева, А.А. Трофимов, А.В. Милованов, О.В. Гавый, В.В. Шабля, А.Ю. Волохин, С.И. Петрушко, О.А. Кузнецова, А.С. Воробьева, Е.Р. Радченко, Л.В. Гончарова, Н.В. Гавеля, Н.В. Лобань, Н.В. Короид, Н.Ф. Дубовец, Ю.Ю. Белоус

2

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эффективность пробиотиков в лечении неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением

Е.В. Павловская, Т.В. Строкова, М.Э. Багаева, А.И. Зубович, Н.Н. Таран

7

Изучение взаимосвязи показателей качества жизни и клинических характеристик при болезни Крона у детей

А.Р. Тагирова, И.В. Сичинава, М.И. Ивардава

11

Слагаемые успеха терапии различных вариантов поражений кожи в практике врача

О.И. Пикуза, А.М. Закиров, А.В. Пикуза, А.М. Закирова, М.Л. Максимов

15

Клинические особенности рубцового процесса в области ахиллова сухожилия у детей

О.В. Филиппова, А.В. Говоров, К.А. Афонищев, Я.Н. Проценко

19

Паразитозы как коморбидное состояние у детей с аллергическими заболеваниями

Р.М. Файзуллина, А.В. Санникова, Р.Р. Гафурова

24

ОБЗОРЫ

Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для детей

С.В. Николаева, Д.В. Усенко, Е.К. Шушакова, О.А. Савватеева, А.В. Горелов

28

Лечение хронического риносинусита: фактические данные

С.В. Николаева, Д.В. Усенко, А.В. Горелов

33

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Дистонии-плюс DYT12: трудности диагностики в раннем периоде заболевания

Е.В. Шишкина, Т.Н. Базилевская, А.Б. Белкина, А.А. Андреева, Л.П. Алыева, А.И. Парамонова, М.О. Прожеквич, Д.А. Маисеенко

37

Алгоритм диагностики и тактика лечения витамин-К-дефицитной коагулопатии у детей грудного возраста

Профессор А.Л. Заплатников^{1,2}, профессор И.М. Османов², О.В. Бражникова^{1,2}, д.м.н. В.Н. Шеин², к.м.н. И.Д. Майкова², к.м.н. В.В. Никитин², к.м.н. С.Б. Медоев², профессор М.С. Ефимов¹, к.м.н. В.В. Горев¹, к.м.н. А.А. Дементьев¹, к.м.н. Ж.Л. Чабайдзе¹, Ю.В. Потанина², Б.А. Ашурова², А.С. Королева², А.А. Трофимов², А.В. Милованов², к.м.н. О.В. Гаевый^{1,2}, В.В. Шабля², А.Ю. Волохин², С.И. Петрушко², О.А. Кузнецова², к.м.н. А.С. Воробьева², Е.Р. Радченко², Л.В. Гончарова², Н.В. Гавеля², Н.В. Лобань², Н.В. Кориод², Н.Ф. Дубовец², Ю.Ю. Белоус²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

²ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ

Новорожденные и дети первых месяцев жизни относятся к группе особого риска по развитию геморрагических нарушений. Особую тревогу при этом вызывает потенциально высокий уровень серьезных осложнений, возникающих на фоне патологических изменений гемостаза. Отсутствие специфических проявлений геморрагического синдрома, разнообразие этиологических факторов и определенные трудности проведения и интерпретации результатов исследования гемостаза у пациентов указанной возрастной категории нередко определяют шаблонный подход к выбору терапии. Зачастую это приводит к недостаточной эффективности лечения и сопровождается полипрагмазией.

На основании анализа данных современной литературы и собственных клинических исследований освещены клинико-анамнестические и лабораторные особенности витамин-К-дефицитной коагулопатии (ВКДК) у детей первых месяцев жизни (поздняя геморрагическая болезнь новорожденных). Особое внимание обращено на причины развития витамин-К-дефицитных состояний у детей в постнеонатальном периоде развития. Отмечена важность выявления ранних геморрагических проявлений, предшествующих развитию внутричерепных кровоизлияний. Представлены алгоритм диагностики и тактика лечения ВКДК. Показано, что высокая эффективность представленных терапевтических мероприятий возможна только при ранней диагностике и своевременном лечении.

Ключевые слова: витамин К, витамин-К-дефицитная коагулопатия, дети, поздняя геморрагическая болезнь новорожденных.

Для цитирования: Заплатников А.Л., Османов И.М., Бражникова О.В. и др. Алгоритм диагностики и тактика лечения витамин-К-дефицитной коагулопатии у детей грудного возраста. РМЖ. 2020;2:2–6.

ABSTRACT

Algorithm for diagnosis and treatment of coagulopathy caused by vitamin K deficiency in infants

A.L. Zaplatnikov^{1,2}, I.M. Osmanov², O.V. Brazhnikova^{1,2}, V.N. Shein², I.D. Maykova², V.V. Nikitin², S.B. Medoev², M.S. Efimov¹, V.V. Gorev¹, A.A. Dementiev¹, Zh.L. Chabaidze¹, Yu.V. Potanina², B.A. Ashurova², A.S. Koroleva², A.A. Trofimov², A.V. Milovanov², O.V. Gaevyi^{1,2}, V.V. Shablya², A.Yu. Volokhin², S.I. Petrushko², O.A. Kuznetsova², A.S. Vorobiova², E.R. Radchenko², L.V. Goncharova², N.V. Gavelya², N.V. Loban², N.F. Dubovets², Yu.Yu. Belous²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

²Children City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlyayeva, Moscow

Newborns and young infants are at particular risk of hemorrhagic disorders. Of particular concern is the potentially high level of serious complications arising from pathological changes in hemostasis. The absence of specific manifestations in hemorrhagic syndrome, a variety of etiological factors and certain difficulties in conducting hemostasis research and interpreting its results concerning patients of this age category determine the template method to the therapy choice in many cases. Commonly, it leads to insufficient therapy efficacy and is accompanied by polypragmasia.

Given the analysis of modern literature data and our clinical studies, we have highlighted the clinical and laboratory patterns of coagulopathy caused by vitamin K deficiency in young infants (late hemorrhagic disease of newborns). Special attention is paid to the causes of vitamin K deficiency in children at the post-neonatal period. The importance of detecting early hemorrhagic manifestations preceding the signs of intracranial hemorrhages is noted. The algorithm of diagnostics and treatment tactics of coagulopathy caused by vitamin K deficiency is presented. It was shown that the high efficiency of the presented therapeutic measures was possible only with early diagnosis and timely treatment.

Keywords: vitamin K, coagulopathy caused by vitamin K deficiency, children, late hemorrhagic disease of newborns.

For citation: Zaplatnikov A.L., Osmanov I.M., Brazhnikova O.V. et al. Algorithm for diagnosis and treatment of coagulopathy caused by vitamin K deficiency in infants. RMJ. 2020;2:2–6.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Новорожденные и дети первых месяцев жизни относятся к группе особого риска по развитию геморрагических нарушений. Особую тревогу при этом вызывает потенци-

ально высокий уровень серьезных осложнений, возникающих на фоне патологических изменений гемостаза [1–6]. Отсутствие специфических проявлений геморрагического синдрома, разнообразие этиологических факторов и опре-

деленные трудности проведения и интерпретации результатов исследования гемостаза у пациентов указанной возрастной категории нередко определяют шаблонный подход к выбору терапии. Зачастую это приводит к недостаточной эффективности лечения и сопровождается полипрагмазией. Особую тревогу при этом вызывает низкий уровень информированности практикующих врачей-педиатров о причинах, клинических особенностях, а также о современных возможностях диагностики и лечения одной из наиболее частых причин геморрагического синдрома у детей грудного возраста — витамин-К-дефицитной коагулопатии (ВКДК) [7]. Все это побудило авторов подготовить публикацию, в которой на основании анализа данных современной литературы и собственных клинических исследований освещены клинико-анамнестические и лабораторные особенности ВКДК у детей грудного возраста, а также представлены алгоритм диагностики и тактика лечения.

Этиология витамин-К-дефицитной коагулопатии у детей в постнеонатальном периоде

ВКДК является одной из ведущих причин геморрагического синдрома у детей первых месяцев жизни [1–11]. Особо следует отметить, что ВКДК, развивающаяся у детей в постнеонатальном периоде, по-прежнему обозначается термином «поздняя геморрагическая болезнь новорожденного». При этом отмечено, что указанный подход не только приводит к терминологической путанице, но и определяет диагностические ошибки. Так, ранее нами при анонимном анкетировании 348 врачей-педиатров было показано, что позднюю геморрагическую болезнь новорожденного подавляющее большинство респондентов (2/3) связывали исключительно с неонатальным периодом и демонстрировали низкий уровень информированности о клинических проявлениях, методах диагностики и лечения ВКДК у детей грудного возраста [7]. Причиной указанных ошибок явилось ложное представление респондентов о том, что дефицит витамина К имеет четкие возрастные интервалы и ограничен периодом новорожденности. Более того, практически во всех случаях анкетированные врачи-педиатры считали, что поздняя геморрагическая болезнь новорожденного обусловлена отсутствием профилактического введения витамина К в роддоме и не связана с такими состояниями, как вскармливание исключительно материнским молоком, билиарная атрезия, тяжелые поражения гепатобилиарной системы или кишечника, наследственные заболевания, сопровождающиеся холестаазом [7].

Учитывая это, мы предложили исключить из обращения такое понятие, как «поздняя геморрагическая болезнь новорожденного», заменив его термином «ВКДК» [7]. Указанный подход позволит дифференцировать имеющие одинаковый патогенез (дефицит витамина К и обусловленная этим коагулопатия), но различающиеся по этиологии и срокам манифестации геморрагические синдромы. Так, при геморрагической болезни плода и новорожденного (код Р53 по МКБ-10) дефицит витамина К развивается в перинатальный период и обусловлен недостаточным его трансплацентарным поступлением. При этом варианте ВКДК клиническая манифестация отмечается в первые 1–7 дней жизни. Следует особо подчеркнуть, что введение витамина К ребенку сразу после рождения с высокой эффективностью купирует перинатальный де-

фицит витамина К и в подавляющем большинстве случаев предупреждает развитие геморрагического синдрома [1–5, 10–12]. В отличие от этого развитие ВКДК в постнеонатальный период, которую традиционно называют поздней геморрагической болезнью новорожденного, обусловлено целым рядом причин (вскармливание исключительно грудным молоком, пороки развития или тяжелые приобретенные поражения гепатобилиарной системы и/или кишечника, наследственные заболевания, сопровождающиеся холестаазом, длительное применение антибиотиков и пролонгированное парентеральное питание с недостаточной дозой витамина К) и не предупреждается однократным введением витамина К сразу после рождения [1–5, 7–11, 13–17]. Учитывая это, следует признать ошибочным мнение, что назначение витамина К в раннем неонатальном периоде профилактирует развитие ВКДК в последующие месяцы жизни ребенка. В связи с этим при обсуждении данного вопроса очень важно подчеркивать, что дефицит витамина К в постнеонатальном периоде обусловлен совсем другими причинами. При этом раннее их выявление позволяет своевременно провести заместительную терапию, что корригирует дефицит витамина К и предупреждает развитие ВКДК.

Клинические проявления и диагностика дефицита витамина К

В тех случаях, когда на указанные выше этиологические факторы своевременно не обратили внимания, дефицит витамина К нарастает, что в конечном итоге приводит к развитию у ребенка геморрагического синдрома. Как правило, клиническая манифестация ВКДК отмечается после 3–4-й нед. жизни ребенка, наиболее часто это происходит в 1,5–2-месячном возрасте. При этом очень важно помнить о том, что максимальная эффективность лечебных мероприятий при ВКДК достигается в тех случаях, когда терапия начинается при минимальных геморрагических проявлениях [11, 17]. В связи с этим при объективном осмотре необходимо обращать внимание даже на самые незначительные геморрагические симптомы, что станет основанием для уточнения их причин. В этом возрасте геморрагический синдром характеризуется низкой специфичностью, а максимальная эффективность лечения достигается только при этиопатогетическом подходе, поэтому поиск причины становится очень важным. Учитывая, что геморрагический синдром у детей грудного возраста может развиваться катастрофически быстро, необходимо, не теряя времени, собрать анамнез и срочно (по *cito!*) выполнить клинический анализ крови с исследованием тромбоцитов и тромбоцитарных индексов, коагулограмму, биохимический анализ крови, определить группу крови и резус-фактор, а также провести нейросонографию из-за риска внутричерепного кровоизлияния (рис. 1).

При сборе семейного анамнеза особое внимание должно быть уделено наличию у ближайших родственников ребенка заболеваний, сопровождающихся геморрагическим синдромом (тромбоцитопении, тромбоцитопатии, коагулопатии, тромбофилии). Очень важно также выяснить, назначены ли ребенку медикаменты, которые могут быть причиной геморрагического синдрома. Кроме этого, в тех случаях, когда ребенок находится на грудном вскармливании, необходимо уточнить, какие лекарственные препараты используются матерью. Обязательно также учитываются такие анамнестические факторы риска, как

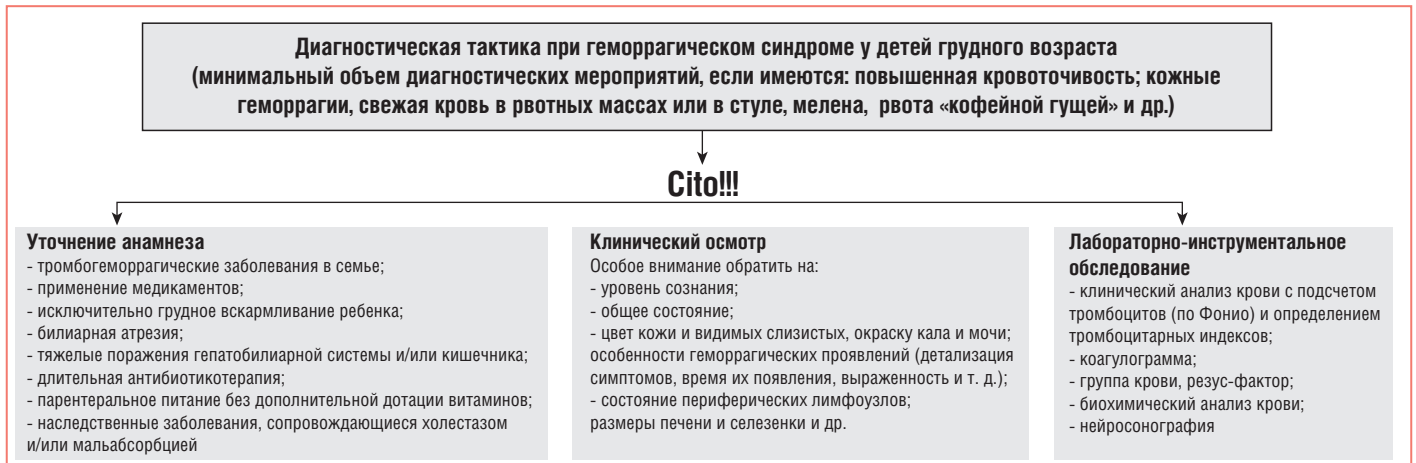


Рис. 1. Клинико-диагностический алгоритм при появлении геморрагических симптомов у ребенка грудного возраста

недоношенность, длительная антибиотикотерапия, парентеральное питание без дотации витаминов. Отдельно необходимо уточнить наличие у ребенка наследственных нарушений метаболизма, врожденных инфекций, пороков развития печени, желчного пузыря, кишечника, а также тяжелых приобретенных заболеваний гепатобилиарной и интестинальной систем (рис. 1).

При осмотре ребенка с геморрагическим синдромом, независимо от характера и степени выраженности клинических проявлений, необходимо обязательно оценить уровень сознания, цвет кожи и видимых слизистых, окраску кала и мочи, состояние периферических лимфоузлов, печени, селезенки. При этом наличие иктеричности слизистых и кожи при одновременном осветлении каловых масс и потемнении мочи позволяет предположить поражение гепатобилиарного тракта с развитием холестаза. В этих случаях в первую очередь необходимо думать о том, что геморрагический синдром, вероятно, обусловлен приобретенными нарушениями вторичного гемостаза, т. к. синтез плазменных факторов системы коагуляции осуществляется в печени.

Отдельного анализа требует детальная характеристика клинических проявлений геморрагического синдрома. Так, в случае повышенной кровоточивости и кровотечения необходимо не только указать локализацию (слизистые, пупочная ранка, желудочно-кишечный тракт, место инъекции и т. д.), но и отметить время, когда впервые появилась указанная симптоматика, а также уточнить, было ли развитие спонтанным или явилось ответом на провоцирующие факторы. При геморрагических проявлениях на коже и/или слизистых следует указать локализацию, распространенность, представить морфологическое описание элементов, выраженность и т. д. Очень важно отметить, когда впервые появились геморрагические проявления, чем, по мнению родителей, они могли быть спровоцированы, указать их продолжительность. Так, нередко при дефиците витамина К в организме первым проявлением ВКДК является длительная кровоточивость из места забора крови для клинического анализа или из места, куда была введена вакцина. С учетом того, что забор крови для гемограммы, как правило, предшествует вакцинации, выявленная при этом кровоточивость должна являться абсолютным показанием для исследования количества тромбоцитов, их индексов и коагулограммы. Вакцинацию при этом проводить нельзя вплоть до получения результатов, исключающих нарушение

гемостаза. Особо следует отметить, что наши данные, которые согласуются с результатами исследований других авторов, свидетельствуют о том, что недооценка ранних проявлений геморрагического синдрома и отсутствие адекватной терапии на этом этапе приводят к значительному увеличению частоты тяжелых осложнений из-за развития в дальнейшем внутричерепных кровоизлияний [11, 17–21].

В случае выявления тромбоцитопении в клиническом анализе крови при отсутствии отклонений в коагулограмме необходимо проводить дифференциальную диагностику с целым рядом патологических состояний, при которых отмечается снижение количества тромбоцитов (рис. 2). Если же выявляются изменения в коагулограмме, а все лабораторные показатели первичного гемостаза в клиническом анализе крови (количество тромбоцитов, тромбоцитарные индексы, длительность кровотечения) остаются в пределах нормы, то можно сделать вывод о том, что имеет место коагулопатия (рис. 3). При этом очень важно дифференцировать, на каком этапе каскадной системы гемостаза имеется сбой. Для этого целесо-



Рис. 2. Наиболее вероятные причины геморрагического синдрома при тромбоцитопении и нормальной коагулограмме у детей грудного возраста



Рис. 3. Вектор поиска причин геморрагического синдрома при изменениях в коагулограмме и нормальных показателях первичного гемостаза у детей грудного возраста

образно обратить внимание на то, что при гемофилиях отмечается удлинение активированного частичного времени (АЧТВ) при нормальных показателях «внешнего пути» (протромбиновый индекс (ПТИ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО)) и конечного этапа свертывания (тромбиновое время (ТВ), фибриноген). Для селективного дефицита VII фактора свертывания характерны изменения показателей «внешнего пути» (снижение ПТИ, удлинение ПВ и увеличение МНО) при нормальных значениях показателей «внутреннего пути» (АЧТВ) и конечного этапа свертывания (ТВ, фибриноген). Для а- или гипофибриногемии типичными изменениями в коагулограмме являются удлинение АЧТВ и ТВ, уменьшение ПТИ, повышение ПВ и МНО, снижение уровня фибриногена [22].

В тех же случаях, когда при отсутствии изменений в тромбоцитарном звене выявляются нарушения во «внутреннем пути» (удлинение АЧТВ или полное отсутствие коагуляции) и «внешнем пути» (снижение ПТИ, повышение ПВ, увеличение МНО или полное отсутствие коагуляции), в то время как показатели конечного этапа свертывания (ТВ, фибриноген) остаются в пределах нормы, следует предположить ВКДК (рис. 4). Указанные особенности коагулограммы при ВКДК обусловлены тем, что витамин-К-зависимые факторы свертывания крови представлены на разных этапах «внутреннего пути» и «внешнего пути» коагуляции, но не принимают уча-

стия в конечном этапе. Так, IX фактор свертывания является обязательным компонентом «внутреннего пути», поэтому его дефицит приведет к удлинению АЧТВ или полному отсутствию коагуляции при глубоком дефиците. В свою очередь при недостаточности VII фактора свертывания, являющегося ключевым инициатором активации «внешнего пути», отмечается снижение ПТИ, повышение ПВ, увеличение МНО или полное отсутствие коагуляции при постановке этих проб, если имеет место глубокий дефицит VII фактора. II и X факторы свертывания принимают участие в обоих путях свертывания, их дефицит также будет сопровождаться изменениями показателей, характеризующих как «внутренний путь» (удлинение АЧТВ или полное отсутствие коагуляции при глубоком дефиците), так и «внешний путь» (снижение ПТИ, повышение ПВ, увеличение МНО или полное отсутствие коагуляции). В то же время во всех этих случаях показатели конечного этапа свертывания (ТВ, фибриноген) остаются в пределах нормы, т. к. витамин-К-зависимые факторы свертывания не принимают участия в коагуляции на этом уровне (рис. 4).

Лечение витамин-К-дефицитных состояний

Своевременное установление причины геморрагического синдрома позволяет назначить адекватную этиопатогенетическую терапию на ранних этапах заболевания,



Рис. 4. Лабораторные критерии верификации витамин-К-дефицитной коагулопатии при геморрагическом синдроме у детей грудного возраста

что помогает не только купировать патологический процесс, но и предупредить развитие осложнений. В тех случаях, когда речь идет о ВКДК у детей первых месяцев жизни, следует помнить о том, что в 50–75% случаев ВКДК приводит к внутричерепным кровоизлияниям, сопровождающимся высокой частотой неблагоприятных исходов, а у выживших детей — серьезными осложнениями [1–5, 7–11, 13–21]. При этом большинство авторов подчеркивают, что внутричерепные кровоизлияния на фоне дефицита витамина К развиваются спустя некоторое время после появления кожных и/или слизистых геморрагий, а в ряде случаев — на фоне продолжающегося кровотечения из места забора крови или инъекции, которые не были своевременно замечены или оставались недооцененными. В связи с этим еще раз целесообразно подчеркнуть необходимость экстренного поиска причин даже при незначительной выраженности геморрагических проявлений. В тех случаях, когда на основании анализа клинико-anamnestических данных и результатов лабораторного обследования верифицирована ВКДК, необходимо незамедлительно начинать заместительную терапию. Препаратами выбора при этом являются так называемые протромбиновые комплексы — лекарственные средства, в составе которых содержатся все витамин-К-зависимые факторы свертывания (II, VII, IX, X), а также белки С и S. После купирования геморрагического синдрома оправдано плановое назначение витамина К. В тех случаях, когда нет возможности использовать препараты протромбинового комплекса, вводят однократно свежезамороженную плазму (10 мл/кг массы тела) и витамин К. При этом следует помнить, что если эффект от заместительной терапии препаратами протромбинового комплекса или свежезамороженной плазмы наступает уже в период их введения, то единственный зарегистрированный в нашей стране синтетический аналог витамина К (менадина натрия бисульфит) проявит свой гемостатический эффект только через 18–24 ч. В связи с этим при развитии геморрагического синдрома, обусловленного ВКДК, нельзя ограничиваться только введением менадиона натрия бисульфита — требуется одновременное применение препаратов, содержащих витамин-К-зависимые факторы (или протромбиновый комплекс, или свежезамороженная плазма).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что глубокий дефицит витамина К сопровождается высоким риском развития внутричерепных кровоизлияний. При этом, как правило, внутричерепным кровоизлияниям предшествуют «малые» геморрагические проявления (кожные геморрагии, повышенная кровоточивость из пупочной ранки, слизистых и др.), которые в большинстве случаев пропускаются. Недооценка указанных геморрагических симптомов приводит к тому, что ВКДК прогрессирует, развиваются спонтанные кровотечения и кровоизлияния. В то же время доказано, что максимальный эффект терапии ВКДК достигается в тех случаях, когда лечение начинается при минимальной выраженности геморрагического синдрома. В связи с этим раннее выявление клинических проявлений ВКДК и ее лабораторная верификация позволят своевременно назначить адекватную терапию, что быстро купирует геморрагический синдром и предупредит развитие грозных осложнений.

Литература

- Alarcon P., Werner E., Christensen R.D. Neonatal Hematology Pathogenesis, Diagnosis and Management of Hematologic Problems. 2nd Edition. Cambridge University Press, 2013.
- Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Н.Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Neonatology National leadership. Brief Edition. Ed. N.N. Volodin. M.: GEOTAR-media; 2013 (in Russ.).]
- Nelson Textbook of Pediatrics, 19th Edition. R.M. Kliegman, B.M. Stanton, J. St. Geme, et al. New York, London: Elsevier Inc., 2014.
- Шабалов Н.П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ; 2015. [Shabalov N.P. Neonatology. M.: MEDpress-inform; 2015 (in Russ.).]
- Детские болезни. Под ред. Н.П. Шабалова. СПб.: Питер; 2017. [Children's diseases. Ed. N.P. Shabalov. St. Petersburg: Peter; 2017 (in Russ.).]
- Свирин П.В., Румянцев С.А., Ларина Л.Е. и др. Лечение неонатальных тромбозов. Проект клинического протокола. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2013;1:76–85. [Svirin P.V., Rumyantsev S.A., Larina L.E. et al. Treatment of neonatal thrombosis. Draft Clinical Protocol. Neonatology: news, opinions, training. 2013;1:76–85 (in Russ.).]
- Заплатников А.Л., Бражникова О.В., Гавеля Н.В. и др. К вопросу о поздней геморрагической болезни новорожденного. РМЖ. 2017;19:1331–1334 [Zaplatnikov A.L., Brazhnikova O.V., Havel N.V. et al. On the issue of late hemorrhagic disease of the newborn. RMJ. 2017;19:1331–1334 (in Russ.).]
- Shearer M.J. Vitamin K deficiency bleeding in early infancy. Blood. Rev. 2009;23:49–59.
- McNinch A. Vitamin K deficiency bleeding: early history and recent trends in the United Kingdom. Early Hum Dev. 2010;86(Suppl 1):63–65.
- Дегтярев Д.Н., Карпова А.Л., Мебелова И.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению геморрагической болезни новорожденных. Неонатология. 2015;2:75–86. [Degtyarev D.N., Karpova A.L., Mebelova I.I. et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemorrhagic disease of the newborn. Neonatology. 2015;2:75–86 (in Russ.).]
- Нароган М.В., Карпова А.Л., Строева Л.Е. Витамин К-дефицитный геморрагический синдром у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015; 3:74–82. [Narogan M.V., Karpova A.L., Stroeve L.E. Vitamin K-deficient hemorrhagic syndrome in infants and children of the first months of life. Neonatology: news, opinions, training. 2015;3:74–82 (in Russ.).]
- Vitamin K compounds and the water-soluble analogues. Report of Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Pediatrics. 1961;28:501–507.
- Von Kries R., Hachmeister A., Göbel U. Oral mixed micellar vitamin K for prevention of late vitamin K deficiency bleeding. Arch Dis Child. 2003;88:109–112.
- Hansen K.N., Minousus M., Ebbesen F. Weekly oral vitamin K prophylaxis in Denmark. Acta Paediatr. 2003;92:802–805.
- Заплатников А.Л., Дмитриева Ю.А., Шишкина С.В. и др. Поздняя геморрагическая болезнь новорожденных (клинический разбор). РМЖ. 2014;21:1547–1548. [Zaplatnikov A.L., Dmitrieva Yu.A., Shishkina S.V. et al. Late hemorrhagic disease of the newborn (clinical analysis). RMJ. 2014;21:1547–1548 (in Russ.).]
- Бражникова О.В., Заплатников А.Л., Никитин В.В. и др. К-витамин-дефицитная коагулопатия у детей первых месяцев жизни: решенные вопросы и актуальные проблемы. РМЖ. 2018;26(2):75–78. [Brazhnikova O.V., Zaplatnikov A.L., Nikitin V.V. et al. K-vitamin-deficient coagulopathy in children in the first months of life: resolved issues and current problems. RMJ. 2018;26(2):75–78 (in Russ.).]
- Заплатников А.Л., Бражникова О.В., Медоев С.Б. и др. Внутричерепные кровоизлияния при поздней геморрагической болезни новорожденных. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019;4:14–17. [Zaplatnikov A.L., Brazhnikova O.V., Medoev S.B. et al. Intracranial hemorrhages in late hemorrhagic disease of the newborn. Pediatrics. Consilium Medicum. 2019;4:14–17 (in Russ.).]
- Лобанов А.И., Лобанова О.Г. Геморрагическая болезнь новорожденно-го с поздним дебютом. Вопр. совр. педиатр. 2011;1:167–171. [Lobanov A.I., Lobanova O.G. Hemorrhagic disease of a newborn with a late debut. Q. Modern Pediatrician. 2011;1:167–171 (in Russ.).]
- Урсулenco Е.В., Мартынович Н.Н., Толмачева О.П., Ованесян С.В. Случай поздней геморрагической болезни у ребенка 6 недель, осложнившейся развитием острого нарушения мозгового кровообращения и гемотораксом. Сибирский медицинский журнал. 2012;2:114–117. [Ursulenco E.V., Martynovich N.N., Tolmacheva O.P., Ovanesyan S.V. A case of late hemorrhagic disease in a child of 6 weeks, complicated by the development of acute cerebrovascular accident and hemothorax. Siberian Medical Journal. 2012;2:114–117.
- Ерекешов А.Е., Разумов А.А., Кузьмин В.Д. и др. Интракраниальные осложнения поздней геморрагической болезни новорожденных. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2012;4(29):16–19. [Erekeshov A.E., Razumov A.A., Kuzmin V.D. et al. Intracranial complications of late hemorrhagic disease of the newborn. Neurosurgery and neurology of Kazakhstan. 2012;4(29):16–19 (in Russ.).]
- Ляпин А.П., Касаткина Т.П., Рубин А.Н. и др. Внутричерепные кровоизлияния как проявление поздней геморрагической болезни новорожденных. Педиатрия. 2013;2:38–2. [Lyapin A.P., Kasatkina T.P., Rubin A.N. et al. Intracranial hemorrhage as a manifestation of late hemorrhagic disease of the newborn. Pediatrics. 2013;2:38–42 (in Russ.).]
- Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: Триада, 2005. [Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostatic disorders. M.: Triada; 2005 (in Russ.).]

Эффективность пробиотиков в лечении неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением

К.м.н. Е.В. Павловская, профессор Т.В. Строкова, к.м.н. М.Э. Багаева, к.м.н. А.И. Zubovich, к.м.н. Н.Н. Таран

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности использования пробиотиков в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) при ожирении у детей и подростков.

Материал и методы: в исследование включено 33 пациента с ожирением в возрасте 13 [11; 15] лет. Комплексная программа терапии ожирения включала низкокалорийную диету и индивидуальную физическую нагрузку в течение 14 дней. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й группе (n=20) получили дополнительно комплексный пробиотический препарат в возрастной дозировке, 2-я группа (n=13) была контрольной. У всех детей исследованы показатели углеводного и липидного обмена, проведено УЗИ органов брюшной полости. Оценивали сравнительную динамику антропометрических данных, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), углеводного и липидного обмена. Длительность наблюдения после выписки из стационара составила 12–24 мес. Детям из 1-й группы было рекомендовано продолжить прием пробиотика в курсовом режиме по 14 дней 4 раза в год.

Результаты исследования: за период стационарного лечения у детей обеих групп статистически значимо снизились антропометрические показатели (масса тела, индекс массы тела (ИМТ), Z-score ИМТ), уровень общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности. В 1-й группе также снизился уровень АЛТ (p=0,025). В начале наблюдения в 1-й группе НАЖБП была диагностирована у 12 детей (60%), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — у 5 детей (25%). Во 2-й группе НАЖБП и НАСГ были выявлены у 6 (46,2%) и 1 (7,7%) пациента соответственно. За период катамнестического наблюдения у детей 1-й группы увеличились абсолютные значения массы тела (p=0,009) и роста (p=0,001), но снизился показатель Z-score ИМТ (p=0,02). Во 2-й группе в катамнезе увеличилась медиана роста (p=0,009). При оценке динамики биохимических показателей в катамнезе у детей 1-й группы выявлено снижение уровня АЛТ и АСТ (p=0,013 и 0,001 соответственно), 2-й группы — снижение уровня триглицеридов сыворотки (p=0,04). В катамнезе в 1-й группе НАЖБП выявлена у 11 детей (55%), НАСГ — у 1 ребенка (5%). Во 2-й группе НАЖБП и НАСГ диагностированы у 8 (61,5%) и 3 (23,1%) детей соответственно. Межгрупповые различия частоты НАЖБП и НАСГ, а также динамика их частоты в катамнезе внутри группы не достигали уровня статистической значимости.

Заключение: использование комплексного пробиотического препарата в терапии ожирения у детей сопровождается тенденцией к снижению частоты НАЖБП и НАСГ. Необходимы дальнейшие исследования эффективности пробиотиков в терапии патологии печени у детей с ожирением.

Ключевые слова: ожирение, дети, пробиотики, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит.

Для цитирования: Павловская Е.В., Строкова Т.В., Багаева М.Э. и др. Эффективность пробиотиков в лечении неалкогольной жировой болезни печени у детей с ожирением. РМЖ. 2020;2:7–10.

ABSTRACT

Probiotics efficacy in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity

E.V. Pavlovskaya, T.V. Strokovaya, M.E. Bagaieva, A.I. Zubovich, N.N. Taran

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

Aim: to evaluate the probiotics efficacy in the complex treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children and adolescents with obesity.

Patients and Methods: the study included 33 patients with obesity at the average age of 13 [11–15] years. Complex therapy included a low-calorie diet and individual physical activity for 14 days. Patients were divided into 2 groups: children of group 1 (n=20) received an additional complex multi-probiotic drug in the age-specific dosage, group 2 (n=13) was the control. All children were examined for indicators of carbohydrate and lipid metabolism, and abdominal ultrasound was performed. Comparative dynamics of anthropometric data, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), carbohydrate and lipid metabolism were evaluated. The follow-up duration after discharge from the hospital was 12–24 months. Children of group 1 were recommended to continue taking probiotic in the course regimen for 14 days 4 times a year.

Results: during the period of inpatient treatment, children in both groups had statistically significant decreases in anthropometric indicators (body weight, body mass index (BMI), BMI Z-score), total cholesterol, and low- and high-density lipoproteins. ALT level also decreased in group 1 (p=0.025). At the beginning of follow-up in group 1, NAFLD was diagnosed in 12 children (60%), and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in 5 children (25%). In group 2, NAFLD and NASH were detected in 6 (46.2%) and 1 (7.7%) patients, respectively. Over the follow-up period, there was an increase in the absolute values of body weight (p=0.009) and body height (p=0.001), but the BMI Z-score (p=0.02) decreased in children of group 1. In group 2, the median body height increased in catamnesis (p=0.009). When evaluating the dynamics of biochemical parameters during the follow-up of children in group 1, a decrease in ALT and AST was revealed (p=0.013 and p=0.001,

respectively), and in group 2 — a decrease in serum triglycerides ($p=0.04$). In the catamnesis of group 1, NAFLD was detected in 11 children (55%), NASH — in 1 child (5%). In group 2, NAFLD and NASH were diagnosed in 8 (61.5%) and 3 (23.1%) children, respectively. Intergroup differences in the NAFLD and NASH incidence, as well as its dynamics in the catamnesis within the group, did not reach the level of statistical significance.

Conclusion: the use of the complex probiotic in the treatment of children with obesity is accompanied by a tendency to decrease the NAFLD and NASH incidence. Further researches are needed on probiotics efficacy in the treatment of NAFLD in children with obesity.

Keywords: obesity, children, probiotics, non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis.

For citation: Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Bagaieva M.E. et al. Probiotics efficacy in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity. *RMJ*. 2020;2:7–10.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение распространенности ожирения среди детей и подростков в мире сопровождается ростом частоты выявления коморбидных заболеваний. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее частым осложнением ожирения как в детской, так и во взрослой популяции. Высокая актуальность проблемы у детей связана с трудностями диагностики и недостатком эффективных методов лечения.

НАЖБП — это ассоциированное с инсулинорезистентностью хроническое заболевание печени, обусловленное избыточным накоплением жира в ткани печени. Понятие НАЖБП включает две морфологические формы (стадии) заболевания с различным прогнозом: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [1–4]. Ведущей причиной развития и прогрессирования НАЖБП является избыточное питание с высоким потреблением рафинированных углеводов и насыщенных жиров в сочетании с низкой физической активностью и формированием ожирения [5]. Развитие НАЖБП тесно связано с ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией, характеризующейся высокой концентрацией триглицеридов (ТГ) и низкой концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) в крови. Наиболее часто НАЖБП диагностируется у пациентов с метаболическим синдромом; ряд авторов считает НАЖБП одним из критериев диагностики метаболического синдрома.

НАЖБП включает несколько стадий: от НАЖГ до НАСГ, который может сопровождаться фиброзом, прогрессирующим с развитием цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Длительные катамнестические исследования у взрослых показали, что НАСГ с фиброзом печени и/или воспалением может прогрессировать с нарастанием степени фиброза и переходом его в цирроз, что сопровождается высокими показателями смертности и необходимостью в трансплантации [6, 7]. Как показано в ряде метаанализов, НАЖБП у детей также ассоциирована с повышением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте [8–10]. Длительные наблюдения за естественным течением НАЖБП у детей к настоящему времени крайне ограничены.

В общей детской популяции в мире средняя распространенность НАЖБП составляет 7,6%, а среди детей с ожирением — 34,2%. У мальчиков заболевание выявляется чаще, чем у девочек. По мере увеличения степени ожирения частота развития НАЖБП увеличивается [11]. В Российской Федерации НАЖБП диагностируется у 39% детей с ожирением, НАСГ — у 12,3% [12]. Истинная распространенность

НАЖБП у детей остается недостаточно изученной в связи с низкой настороженностью специалистов, а также с проблемами доступности инвазивных и неинвазивных диагностических методов.

Целью лечения НАЖБП является регрессия морфологических проявлений (уменьшение жировой инфильтрации печени, воспаления и/или фиброза) и восстановление нормальной архитектуры и функции гепатоцитов. В настоящее время фармакологических средств, позволяющих достичь этой цели, не разработано.

Первая линия терапии НАЖБП — немедикаментозное лечение, направленное на редукцию массы тела, — модификация образа жизни, заключающаяся в изменении привычного характера питания и повышении физической активности. Редукция массы тела показана всем пациентам с НАЖБП. Снижение массы тела позволяет устранить инсулинорезистентность, дислипидемию, улучшить гистологические показатели печени.

Рекомендации по диетотерапии у детей включают назначение нормокалорийного рациона с исключением консервированных продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы, ограничением потребления насыщенных жиров и рафинированных углеводов.

Вторая линия терапии включает назначение витамина Е и пробиотиков. Альфа-токоферол может быть использован для лечения НАСГ у детей. Показано, что назначение витамина Е в дозе 800 МЕ/сут способствует улучшению морфологической картины печени у детей с гистологически подтвержденными НАЖБП и НАСГ [13].

Пробиотики, в частности *Lactobacillus rhamnosus GG*, эффективны для лечения НАЖБП и НАСГ в педиатрической практике. В рандомизированном контролируемом исследовании у детей с НАЖБП, принимавших пребиотик *L. rhamnosus GG*, установлено значительное снижение уровня сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) по сравнению с таковым при приеме плацебо, не зависящее от изменения массы тела, окружности живота и массы жировой ткани [14]. Результаты этого исследования и ранее полученные данные о безопасности применения штаммов *L. rhamnosus GG* у детей позволяют рассматривать их как потенциально эффективные средства для лечения НАЖБП [15].

Метформин и урсодезоксихолевая кислота, которые ранее считались перспективными для терапии НАЖБП, не показали эффективности в отношении морфологических и биохимических маркеров заболевания и в настоящее время у пациентов с НАЖБП не используются.

Рекомендации для фармакологического лечения НАЖБП в педиатрии к настоящему времени ограничены малым числом рандомизированных контролируемых

исследований, недостаточными данными о естественном течении заболевания в детском и подростковом возрасте и возрастными ограничениями по применению лекарственных средств.

Цель исследования: оценка эффективности использования пробиотиков в комплексной терапии НАЖБП при ожирении у детей и подростков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 33 пациента с ожирением, наблюдавшихся в динамике после первичной госпитализации в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Возраст детей к моменту начала наблюдения составил 13 [11; 15] лет, доля девочек — 63,6% (n=21).

Обследование пациентов на стационарном этапе включало оценку нутритивного статуса и диагностику коморбидных заболеваний. Оценка нутритивного статуса включала исследование антропометрических данных, показателей липидного и углеводного обмена. Измерение антропометрических показателей проводилось по стандартным методикам. Соответствие массы тела росту оценивалось по показателю индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывался по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса (в кг)} / \text{рост (в м)}^2.$$

Для оценки соответствия ИМТ нормальным значениям определялось его стандартное отклонение (Z-score) от индивидуальных показателей нормы с использованием программного средства ВОЗ Anthro Plus (для детей 5–19 лет) для персональных компьютеров (<http://who.int/childgrowth/software/en/>). Биохимические исследования включали оценку липидного профиля (общий холестерин (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ), уровня аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), мочевой кислоты (МК). Для оценки углеводного обмена определялся уровень глюкозы и инсулина натощак с расчетом индекса инсулинорезистентности НОМА. НАЖБП у детей с ожирением диагностировалась при выявлении ультразвуковых признаков стеатоза печени в отсутствие других возможных причин стеатоза. Критериями диагностики НАСГ являлись повышение уровня трансаминаз и показатель АЛТ>АСТ у детей с НАЖБП на фоне ожирения.

Комплексная программа терапии ожирения на стационарном этапе включала лечебное питание и индивидуальную физическую нагрузку в аэробном режиме в течение 14 дней. Лечебное питание на данном этапе было основано на низкокалорийной диете (НКД) и заключалось в назначении рациона, редуцированного по энергетической ценности, содержанию жиров и углеводов. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=20) получала дополнительно комплексный пробиотический препарат в возрастной дозировке, 2-я группа (n=13) — контрольная. Группы были сопоставимы по возрастному-половому составу и антропометрическим данным.

По результатам обследования, проведенного в стационаре, дети получали рекомендации по диетотерапии и физической активности на амбулаторном этапе. Детям 1-й группы было рекомендовано продолжить прием пробиотика в курсовом режиме по 14 дней 4 раза в год.

Оценивали сравнительную динамику антропометрических данных, показателей АЛТ, АСТ, углеводного и липидного обмена в исследуемых группах за период стационарного лечения и в катамнезе. Контроль отдаленной эффективно-

сти лечения проводился на амбулаторном приеме и при повторных госпитализациях. Длительность наблюдения составила 18 [12; 24] мес.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки описывали с помощью абсолютных и относительных показателей. Количественные признаки имели распределение, отличное от нормального, в связи с чем представлены в виде медианы (Me), 1-го и 3-го квартилей (Q1; Q3). Для оценки статистической значимости различий между группами определяли следующие параметры: количественные показатели, две независимые группы — метод Манна — Уитни; количественные показатели, связанные группы (до и после лечения) — критерий Вилкоксона; качественные показатели, две независимые группы — метод хи-квадрат, двусторонний критерий Фишера. Уровень статистической значимости считали достаточным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период стационарного лечения у детей обеих групп статистически значимо снизились антропометрические показатели (масса тела, ИМТ, Z-score ИМТ, окружность талии (ОТ)), уровень ОХС, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. В 1-й группе детей также снизился уровень АЛТ ($p=0,025$) (табл. 1). Исследование структуры и функции печени при первичном обследовании пациентов с ожирением показало, что в 1-й группе НАЖБП была диагностирована у 12 детей (60%), НАСГ — у 5 детей (25%). Во 2-й группе НАЖБП и НАСГ были выявлены у 6 (46,2%) и 1 (7,7%) пациента соответственно. Межгрупповые различия частоты НАЖБП и НАСГ не обладали статистической значимостью.

По окончании периода катamnестического наблюдения у детей 1-й группы увеличились абсолютные значения массы тела ($p=0,009$) и роста ($p=0,001$), но снизился показатель Z-score ИМТ ($p=0,02$). Во 2-й группе в катамнезе увеличилась только медиана роста ($p=0,009$), при этом масса тела достоверно не изменилась (табл. 1). При оценке динамики биохимических показателей в катамнезе у детей 1-й группы выявлено снижение уровня АЛТ и АСТ ($p=0,013$ и $0,001$ соответственно) при отсутствии достоверного изменения показателей углеводного и липидного обмена. Во 2-й группе пациентов обнаружено снижение уровня ТГ ($p=0,04$) без статистически значимой динамики остальных исследуемых биохимических параметров.

В катамнезе в 1-й группе НАЖБП выявлена у 11 детей (55%), НАСГ — у 1 ребенка (5%). Во 2-й группе НАЖБП и НАСГ диагностированы у 8 (61,5%) и 3 (23,1%) детей соответственно. Тенденция к снижению частоты НАЖБП и НАСГ в группе детей, получавших пробиотики, и к увеличению частоты этих заболеваний в группе контроля не имела статистической значимости.

Роль коррекции микробиоты в терапии ожирения и сопутствующих ему заболеваний активно изучается в последние десятилетия. Ожирение, сахарный диабет 2 типа и НАЖБП сопровождаются изменением состава кишечной микробиоты. Профиль микробиоты кишечника ассоциирован со специфическими пищевыми паттернами и может регулироваться при помощи диетических и медикаментозных вмешательств. В 2019 г. опубликован систематический обзор и метаанализ исследований, посвященных влиянию пробиотиков на течение ожире-

Таблица 1. Динамика антропометрических и биохимических показателей в исследуемых группах (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Группа 1			Группа 2		
	При поступлении	При выписке	В катмнезе	При поступлении	При выписке	В катмнезе
Рост, см	158,5 [153,5; 170]	–	166,5 [159,3; 173,3]*	159,0 [155,5; 170,0]	–	162,0 [158,0; 170,0]*
Масса тела, кг	83,8 [69,5; 96,2]	79,7 [65,4; 88,7]*	91,2 [81,0; 96,8]*	85,5 [74,0; 102,0]	80,1 [69,1; 95,8]*	88,5 [81,6; 97,7]
ИМТ, кг/м ²	31,1 [29,4; 33,9]	28,9 [27,7; 31,7]*	33,2 [29,8; 35,2]	32,6 [30,5; 37,3]	30,4 [29,4; 34,0]*	30,9 [30,6; 36,3]
Z-score ИМТ	3,0 [2,52; 3,32]	2,79 [2,18; 3,06]*	2,88 [2,12; 3,28]*	3,12 [2,68; 3,74]	2,74 [2,34; 3,21]*	2,80 [2,25; 3,38]
ОТ, см	95 [93; 104]	92 [87; 100]*	94 [90; 102]	94 [90; 108]	87 [84; 97]*	94 [88; 101]
АЛТ, ЕД/л	30,9 [16,5; 47,1]	21,0 [15,0; 34,9]*	20,0 [12,0; 23,8]*	23 [19; 33]	20 [13; 29]	18 [15; 26]
АСТ, ЕД/л	27,0 [20,9; 33,3]	22,5 [19,1; 26,9]	19,6 [17,1; 24,9]*	26,7 [21,3; 34,0]	25,0 [21,2; 26,0]	18,6 [17,1; 26,9]
ОХС, ммоль/л	4,33 [3,80; 4,73]	3,45 [3,11; 3,90]*	4,22 [3,81; 4,81]	4,64 [3,92; 5,62]	3,65 [2,82; 4,50]*	4,12 [3,88; 5,28]
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,20 [0,82; 1,30]	0,95 [0,90; 1,14]*	1,10 [0,90; 1,45]	1,10 [0,90; 1,20]	0,80 [0,75; 0,90]*	1,10 [1,0; 1,30]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,73 [2,22; 3,06]	2,05 [1,93; 2,51]*	2,50 [2,03; 2,95]	2,99 [2,40; 3,70]	2,31 [1,51; 2,88]*	2,92 [2,35; 3,61]
ТГ, ммоль/л	0,94 [0,85; 1,21]	0,91 [0,71; 1,11]	0,98 [0,62; 1,18]	1,26 [1,13; 1,61]	1,09 [0,85; 1,67]	1,14 [0,82; 1,22]*
Глюкоза, ммоль/л	4,75 [4,34; 5,18]	4,64 [4,45; 4,91]	4,85 [4,40; 5,16]	4,98 [4,61; 5,108]	4,90 [4,62; 5,23]	4,60 [4,47; 5,01]
Инсулин, мкМЕ/мл	20,4 [13,1; 33,5]	–	24,3 [15,3; 34,5]	33,4 [17,9; 42,4]	–	23,2 [19,2; 34,3]
НОМА, ед.	4,72 [2,80; 6,70]	–	4,81 [3,22; 7,70]	7,34 [3,6; 10,5]	–	5,50 [4,08; 6,72]

Примечание. *Различия с исходным значением статистически значимы.

ния, диабета 2 типа и НАЖБП у взрослых и детей [16]. Показано, что прием пробиотических препаратов обладает небольшим, но статистически значимым благоприятным влиянием на метаболические факторы риска при этих заболеваниях. Проанализированы результаты 111 доступных к настоящему времени рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалось действие пробиотиков на антропометрические показатели, маркеры углеводного и липидного обмена, а также ферменты печени. Медиана длительности вмешательства составила 8 (2–28) нед. Метаанализ показал, что прием пробиотиков сопровождается небольшим, но значимым снижением массы тела (–0,39 кг за период вмешательства), ИМТ (–0,33 кг/м²), ОТ (–1,01 см) и жировой массы тела (–0,62 кг). Отмечено достоверное снижение уровня гликемии натощак, гликированного гемоглобина, индекса НОМА и концентрации ТГ в сыворотке. Уровень АЛТ снижался в среднем на 4,40 ЕД/л, АСТ — на 3,67 ЕД/л, при этом снижение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (–3,14 ЕД/л) не было достоверным. Дозозависимого эффекта от приема пробиотиков не обнаружено. Использование поликомпонентных препаратов было более эффективным, чем монопрепаратов. Наиболее благоприятное действие на изучаемые показатели наблюдалось при использовании сочетания *Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, группы *L. casei* и *L. delbrueckii* [16]. Полученные нами результаты, указывающие на тенденцию к снижению степени ожирения (Z-score ИМТ) и уровня АЛТ, сопоставимы с данными указанного метаанализа.

Нами обнаружено, что у пациентов, получавших пробиотики, в катмнезе отмечается тенденция к снижению частоты НАЖБП и НАСГ. Полученные нами результаты подтверждаются исследованием F. Famouri et al. (2017), которые показали, что прием пробиотика, содержащего *L. acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifidum* и *L. rhamnosus*, у детей с ожирением в течение 12 нед.

сопровождается нормализацией ультразвуковой картины паренхимы печени — у 53,1% пациентов по сравнению с 16,5% в группе контроля [17].

В целом к настоящему времени растет число авторов, считающих назначение пробиотиков перспективной терапевтической стратегией в терапии НАЖБП и НАСГ у детей и подростков [18–21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование комплексного пробиотического препарата в терапии ожирения у детей сопровождается тенденцией к снижению частоты наиболее распространенной коморбидной патологии — НАЖБП, в т. ч. в стадии стеатогепатита. Небольшой размер групп исследования и малая длительность первичного вмешательства явились ограничивающими факторами для получения статистически значимых результатов. Необходимы дальнейшие исследования эффективности пробиотиков в терапии патологии печени у детей с ожирением.

Литература

- Строкова Т.В., Сурков А.Г., Павловская Е.В. и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита у детей. Вопросы детской диетологии. 2016;14(4):23–30. [Strokova T.V., Surkov A.G., Pavlovskaya E.V. and others. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in children. Questions of children's nutrition. 2016;14(4):23–30 (in Russ.).]
- Кропова О.Е., Шиндина Т.С., Максимов М.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: факторы риска и патогенетическая терапия. РМЖ. Медицинское обозрение. 2016;26:1801–1804. [Kropova O.E., Shindina T.S., Maksimov M.L. Nonalcoholic fatty liver disease: risk factors and pathogenetic therapy. RMJ. Medical Review. 2016;26:1801–1804 (in Russ.).]
- Сандлер Ю.Г., Матвеева Ю.А., Винницкая Е.В. и др. Возможности применения антигипоксантной и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени. РМЖ. Медицинское обозрение. 2016;26:1815–1818. [Sandler Yu.G., Matveeva Yu.A., Vinnitskaya E.V. et al. Antihypoxants and antioxidants for non-alcoholic liver disease. RMJ. Medical Review. 2016;26:1815–1818 (in Russ.).]
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. и др. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;7(II):59–63. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. et al. Pharmacotherapy of non-alcoholic fatty liver disease: focus on fibrosis. RMJ. Medical Review. 2018;7(II):59–63 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Изучение взаимосвязи показателей качества жизни и клинических характеристик при болезни Крона у детей

А.Р. Тагирова¹, профессор И.В. Сичинава¹, к.м.н. М.И. Ивардава²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

²ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: на сегодняшний день механизмы, лежащие в основе взаимосвязи изменения качества жизни (КЖ) детей с болезнью Крона (БК) и параметров активности заболевания изучены недостаточно.

Цель исследования: оценить КЖ детей с БК в зависимости от клинического течения заболевания.

Материал и методы: проведено обследование 23 детей с БК (15 мальчиков и 8 девочек, средний возраст $13,8 \pm 1,4$ года). Активность заболевания (индекс PCDAI) сопоставляли с результатами оценки КЖ детей по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Наблюдение проводили в течение года.

Результаты исследования: отмечено существенное снижение уровня КЖ по всем шкалам, что было характерно как для оценок, данных детьми (сумма баллов 28,6 (22,3; 38,1)), так и для оценок, данных их родителями (сумма баллов 32,0 (27,2; 48,1)), в то время как у здоровых детей сумма баллов должна составлять 100. В процессе лечения наблюдалось повышение уровня КЖ детей (до 58,6 (41,0; 67,3) баллов, $p < 0,001$ — по оценке детей и до 60,3 (47,4; 71,2), $p = 0,006$ — по оценке родителей) на фоне снижения активности патологического процесса (индекс PCDAI снизился с 71,4 (54,7; 86,2) до 28,1 (17,5; 40,4), $p = 0,023$). Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых отрицательных корреляций между показателями клинического течения БК (значение индекса PCDAI, длительность заболевания и наличие внекишечных проявлений) и значениями по шкалам опросника по оценке КЖ (физическая активность, настроение, обучение в школе).

Выводы: в ходе обследования детей с БК педиатр должен оценивать уровень КЖ, опрашивать родителей относительно физической активности, успеваемости и посещаемости школы детьми. Обязательным компонентом обследования и ведения детей с БК должна стать мониторинг уровня КЖ, связанного со здоровьем, поскольку для этой категории больных характерно значительное его снижение в сравнении со здоровыми сверстниками. Учет всех аспектов КЖ может способствовать повышению эффективности лечения детей с БК и улучшению исходов заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, качество жизни, активность заболевания, внекишечные проявления, физическая активность.

Для цитирования: Тагирова А.Р., Сичинава И.В., Ивардава М.И. Изучение взаимосвязи показателей качества жизни и клинических характеристик при болезни Крона у детей. РМЖ. 2020;2:11–14.

ABSTRACT

Association between the quality of life and clinical features of Crohn's disease

A.R. Tagirova¹, I.V. Sichinava¹, M.I. Ivardava²

¹Sechenov University, Moscow

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow

Background: currently, mechanisms underlying the association between the quality of life (QoL) of children with Crohn's disease and Crohn's disease activity index remain elusive.

Aim: to assess QoL of children with Crohn's disease depending on its clinical course.

Patients and Methods: 23 children with Crohn's disease (15 boys and 8 girls, mean age 13.8 ± 1.4 years) were examined. Pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) was compared to QoL measured by PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Follow-up was 1 year.

Results: both parent-reported and child-reported QoL levels measured by all scales (28.6 [22.3; 38.1] and 32.0 [27.2; 48.1], respectively) were significantly lower as compared with healthy children (100). Child-reported QoL (58.6 [41.0; 67.3], $p < 0.001$) and parent-reported QoL (60.3 [47.4; 71.2], $p = 0.006$) were higher after the treatment as compared with baseline scores having been associated with reduced disease activity, i.e., PCDAI decreased from 71.4 [54.7; 86.2] to 28.1 [17.5; 40.4], $p = 0.023$). Correlation analysis revealed significant negative correlations between the clinical course of Crohn's disease (i.e., PCDAI score, disease duration, and extraintestinal manifestations) and QoL scores (physical activity, mood, schooling).

Conclusions: when examining children with Crohn's disease, pediatrician should assess the quality of life and ask parents about physical activity of their children, school achievements and attendance. Health-related QoL monitoring is required when examining and managing children with Crohn's disease since they report on significantly reduced QoL as compared with healthy age-matched children. Concern for QoL of children with Crohn's disease improve treatment efficacy and outcomes.

Keywords: inflammatory bowel disorder, Crohn's disease, quality of life, disease activity, extraintestinal manifestations, physical activity.

For citation: Tagirova A.R., Sichinava I.V., Ivardava M.I. Association between the quality of life and clinical features of Crohn's disease. RMJ. 2020;2:11–14.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) представляет собой идиопатическое хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с рецидивирующим ремитирующим течением [1,2]. Несмотря на то, что этиология заболевания до настоящего времени не ясна, считается, что его развитию способствуют негативные факторы окружающей среды, модификация микробиоты кишечника и дисфункция иммунной системы слизистой оболочки ЖКТ при наличии генетической предрасположенности [3]. В последние десятилетия заболеваемость БК в развитых странах возросла, и это можно объяснить, по крайней мере частично, изменением привычек питания и малоподвижным образом жизни, что влияет на состав кишечной микробиоты [3, 4].

Достижения последних десятилетий в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) позволили значительно повысить эффективность и безопасность лечения больных, в т. ч. больных БК. Однако отсутствие точных методов прогнозирования и эффективной индивидуальной стратегии лечения ВЗК способствует интенсивному изучению генетических, иммунологических, микробиологических маркеров течения заболевания и взаимосвязи этих характеристик с уровнем качества жизни (КЖ) больных [1, 2, 5].

Результаты ряда наблюдательных исследований с участием взрослых пациентов с ВЗК, посвященных изучению исходов болезни, свидетельствуют о том, что молодой возраст дебюта заболевания ассоциирован с увеличенным риском неблагоприятных исходов, что, в свою очередь, подтверждает важность раннего начала лечебных мероприятий у детей, а также свидетельствует о необходимости учета врачами такого аспекта, как КЖ данной категории больных [6–8].

Выполнен ряд исследований по оценке КЖ пациентов с ВЗК, которые показали, что у большинства больных, в т. ч. больных БК, уровень большинства показателей КЖ статистически значимо ниже, чем в общей популяции [9–12].

Показано, что дети и подростки с ВЗК, в т. ч. с БК, физически менее развиты и активны по сравнению со здоровыми сверстниками [7, 8], для них характерны нарушения взаимоотношений в семье [8, 11], ограниченное участие в общественной деятельности, расстройства эмоционального спектра, проблемы в учебе, более частые пропуски занятий [7].

В то же время механизмы, лежащие в основе взаимосвязей изменений КЖ детей с БК и параметров активности заболевания до настоящего времени изучены недостаточно.

Цель исследования: оценить КЖ детей с БК в зависимости от клинического течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2017–2019 гг. на базе Университетской детской клинической больницы и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России было проведено одноцентровое открытое проспективное нерандомизированное исследование, в ходе которого обследовали 23 ребенка с БК (15 мальчиков и 8 девочек, средний возраст $13,8 \pm 1,4$ года).

Критерии включения в исследование:

- возраст 8–18 лет;
- диагноз БК, установленный по критериям Lennard—Jones;
- подписание родителями формы добровольного информированного согласия на участие ребенка в настоящем исследовании с выполнением всех врачебных предписаний.

Критерии невключения в исследование:

- достигнутая стойкая ремиссия основного заболевания на момент начала исследования;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания, исказить клиническую картину и результаты лабораторно-инструментальной диагностики;
- отсутствие возможности (по любым причинам) выполнять все врачебные предписания, в т. ч. невозможность присутствовать на запланированных визитах и выполнять все необходимые процедуры;
- отказ ребенка или его родителей от участия в настоящем исследовании и/или отказ родителей от подписания добровольного информированного согласия.

Для *диагностики БК* было проведено комплексное обследование, включавшее клинико-лабораторные и эндоскопическое исследования в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона (далее — Клинические рекомендации) [13].

Активность заболевания оценивали с применением клинико-лабораторного индекса Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). При расчете этого показателя учитываются следующие факторы: абдоминальный болевой синдром, характеристики стула, общее самочувствие, вес (на основании предшествующих изменений за 4–6 мес. до оценки активности), рост, результаты пальпации живота, наличие перианального поражения и внекишечных проявлений (артрит, увеит, узловатая эритема или гангренозная пиодермия). Выявленные внекишечные проявления включали: поражение суставов — 7 (30,74%) случаев, первичный склерозирующий холангит — 2 (8,7%) случая. Средняя длительность БК у детей составила 5,4 (2,7; 8,3) года.

Наряду с традиционным обследованием в процессе наблюдения осуществляли сравнительную оценку показателей КЖ детей с помощью опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales для возрастных групп 8–12 лет и 13–18 лет, шкалы которого предусматривают возможность оценить уровень КЖ ребенка по следующим показателям: физическая активность, настроение, общение, жизнь в школе. При этом КЖ оценивали самостоятельно как дети, так и родители. Параметры КЖ были оценены в динамике и сопоставлены с уровнем активности, длительностью заболевания, а также наличием внекишечных проявлений болезни.

Все дети получали терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями препаратами 5-аминосалициловой кислоты (месалазин), 50–60 мг/кг/сут. При необходимости терапию корректировали: добавляли кортикостероиды (преднизолон, гидрокортизон, будесонид) и цитостатики (азатиоприн, меркаптопурин). Контрольные визиты проводили через 6 и 12 мес.

Ограничения исследования. Ограниченный объем выборки пациентов обусловлен относительно низкой частотой обращений пациентов с БК в реальной клинической практике за период проведения исследования.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью пакетов программного обеспечения Statsoft Statistica 10 и Microsoft Excel 2016. Выбор основных характеристик и статистических критериев при их сравнении осуществляли после изучения распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Колмогорова — Смирнова. Поскольку выявленное распределение признаков отличалось от нормального, то для дальнейшей работы с полученными данными использовали непараметрические методы. Количественные данные были описаны в виде $Me (Q_{25}; Q_{75})$, где Me — медиана; Q_{25} и Q_{75} — нижний и верхний квартили. Качественные параметры были представлены в виде частот встречаемости признаков в процентах от общего числа пациентов. Сравнение значений количественных показателей в различные сроки наблюдения в исследуемых выборках проводили с использованием критерия Вилкоксона. Для анализа различий по качественным параметрам применяли критерий хи-квадрат. Поиск взаимосвязи характеристик КЖ с показателями активности заболевания проводили с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при недостижении показателем p порогового значения уровня статистической значимости нулевой гипотезы (альфа), равного 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота жалоб у детей, включенных в исследование, приведена в таблице 1. Через 1 год после начала наблюдения было отмечено уменьшение частоты жалоб, однако выявленные различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

Установлено, что активность БК у детей достоверно снизилась в процессе лечения (табл. 2).

Оценки КЖ детей при первичном обследовании приведены в таблице 3. Отмечено существенное снижение уровня КЖ по всем шкалам — и по оценкам детей, и по наблюдениям родителей (для здоровых детей общий показатель должен составлять 100 баллов).

Анализ динамики показателей КЖ детей с БК в процессе наблюдения свидетельствовал об их статистически значимом повышении по всем шкалам опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Динамика общего показателя представлена в таблице 4.

Выявленное повышение КЖ у обследуемых детей происходило на фоне снижения активности патологического процесса в ходе лечения. Это подтвердили и результаты поиска взаимосвязей показателей КЖ с характеристиками клинической активности БК, проведенного с помощью корреляционного анализа. Как видно из таблицы 5, значение индекса PCDAI имело статистически значимую обратную корреляцию умеренной силы со значениями всех шкал опросника, кроме шкалы «Общение». Результаты корреляционного анализа также свидетельствуют, что важнейшими клиническими характеристиками, влияющими на КЖ детей с БК, являются длительность заболевания и наличие внекишечных проявлений.

Таблица 1. Динамика жалоб детей с БК (n=23) в процессе лечения

Жалоба	До начала наблюдения		Через 12 мес.	
	n	%	n	%
Общая слабость	16	69,6	10	43,5
Снижение памяти	7	30,4	4	17,4
Нарушения сна	9	39,1	6	26,1

Таблица 2. Динамика клинического индекса активности заболевания PCDAI у детей с БК (n=23) в процессе лечения

Срок наблюдения	Индекс PCDAI, баллов
До начала лечения	71,4 (54,7; 86,2)
Через 6 мес.	53,7 (39,2; 68,1)*
Через 12 мес.	28,1 (17,5; 40,4)**

* $p=0,038$, ** $p=0,023$ по сравнению с показателями, отмеченными до начала лечения.

Таблица 3. Исходная оценка КЖ у детей с БК (n=23) по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales

Шкала опросника	Оценка детьми, баллов	Оценка родителями, баллов
Физическая активность	8,7 (6,4; 11,5)	9,8 (7,3; 13,4)
Настроение	7,4 (5,3; 9,2)	8,5 (6,7; 11,3)
Общение	4,5 (3,4; 6,6)	5,1 (4,2; 7,8)
Жизнь в школе	8,0 (6,3; 10,8)	8,6 (6,4; 13,0)
Общий показатель	28,6 (22,3; 38,1)	32,0 (27,2; 48,1)

Таблица 4. Динамика общего показателя по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales в процессе лечения детей с БК (n=23)

Оценка по шкалам опросника	До начала лечения	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Оценка детьми, баллов	28,6 (22,3; 38,1)	47,0 (35,3; 53,6)* ($p=0,008$)	58,6 (41,0; 67,3)* ($p<0,001$)
Оценка родителями, баллов	32,0 (27,2; 48,1)	53,2 (41,4; 61,8)* ($p=0,022$)	60,3 (47,4; 71,2)* ($p=0,006$)

* Различия статистически значимы по сравнению с показателями, отмеченными до начала лечения.

Таблица 5. Взаимосвязь показателей КЖ (по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales) со значением индекса PCDAI, длительностью БК и наличием внекишечных проявлений

Показатель КЖ	Индекс PCDAI	Длительность заболевания	Наличие внекишечных проявлений
Физическая активность	$r=-0,412^*$ ($p=0,011$)	$r=-0,386^*$ ($p<0,001$)	$r=-0,342^*$ ($p=0,021$)
Настроение	$r=-0,364^*$ ($p=0,025$)	$r=-0,423^*$ ($p=0,009$)	$r=-0,263$ ($p=0,132$)
Общение	$r=-0,229$ ($p=0,018$)	$r=-0,205$ ($p=0,176$)	$r=-0,187$ ($p=0,128$)
Жизнь в школе	$r=-0,344^*$ ($p=0,003$)	$r=-0,218$ ($p=0,212$)	$r=-0,431^*$ ($p=0,005$)
Общий показатель	$r=-0,406^*$ ($p<0,001$)	$r=-0,397^*$ ($p=0,023$)	$r=-0,372^*$ ($p<0,001$)

* Значение r свидетельствует об умеренной силе связи.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ремиттирующий характер БК и частые ее рецидивы у педиатрических больных оказывают значительное воздействие на КЖ, в частности, показано влияние болезни на физическую активность детей, настроение и жизнь в школе. Необходимо отметить, что влияние длительности заболевания и терапии на КЖ больных БК остается малоизученным. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях взаимосвязь продемонстрировать не удалось [10], работы других авторов показали, что для пациентов, длительно страдающих ВЗК, характерен более низкий уровень КЖ [14, 15]. В то же время в нашем исследовании установлено, что в большей степени длительность заболевания у детей с БК статистически значимо отрицательно связана с показателями шкал «Физическая активность» и «Настроение», а также общим показателем опросника. С большинством шкал опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales имели обратные значимые связи такие характеристики активности заболевания, как индекс PCDAI и наличие внекишечных проявлений БК.

Некоторые авторы считают, что определение уровня КЖ у пациентов с ВЗК целесообразно использовать в качестве одного из направлений скрининга [8], при этом исследователи полагают, что существенное влияние на КЖ этих больных оказывает активность заболевания [10, 11]. По мнению Z. Ojeda и С. D. Cofré, понимание того, какие патогенетические и клинические факторы у больных с заболеваниями данной группы достоверно связаны с уровнем КЖ, позволит обосновать необходимость выполнения тех или иных лечебных мероприятий, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению КЖ пациентов [8]. Подтверждением этого являются результаты недавнего исследования, проведенного M.R. Knisely et al., в рамках которого у больных БК оценивались взаимосвязи генетических характеристик, влияющих на выраженность воспалительных реакций, и показателей КЖ. Авторы дифференцировали оценки КЖ пациентов с БК в зависимости от их связи с функциональным полиморфизмом в генах цитокинов. В исследование было включено 39 пациентов с БК в возрасте 15–30 лет, проводился анализ генетических характеристик (18 функциональных полиморфизмов в 8 генах цитокинов). Выполнено сравнение показателей КЖ пациентов с различными генотипами с использованием одностороннего дисперсионного анализа. Установлено, что пациенты с полиморфизмом интерлейкина (ИЛ)-1R2 rs4141134 отличались по оценке общего уровня активности заболевания ($p=0,004$) и выраженности системного воспаления ($p=0,011$), показателям шкалы эмоций ($p=0,038$) и шкалы социального функционирования ($p=0,025$). Пациенты с генотипом ИЛ-10 rs1878672 отличались по оценке уровня общей активности БК ($p=0,031$) и по показателям социального функционирования ($p=0,008$). При анализе КЖ пациентов с генотипом цитокина NFKB2 rs1056890 были выявлены различия по социальным шкалам ($p=0,041$), с генотипом фактора некроза опухоли альфа rs180062 — по шкалам общей активности заболевания ($p=0,001$) и социального функционирования ($p=0,045$), а также выраженности системного воспаления ($p=0,014$). Выявленные различия оценок КЖ в зависимости от функциональных генетических полиморфизмов в генах цитокинов позволили авторам предположить наличие потенциальных механизмов, лежащих в основе наблюдаемого изменения уровня КЖ у подростков и молодых людей с БК [16].

Выводы

1. В ходе обследования детей с ВЗК педиатр должен оценивать наличие социально-психологических стрессовых факторов у каждого ребенка, опрашивать родителей об успеваемости и посещаемости школы детьми.
2. Обязательным компонентом обследования и ведения детей с ВЗК должен стать мониторинг уровня КЖ, связанного со здоровьем, поскольку для этой категории больных характерно значительное его снижение в сравнении со здоровыми сверстниками. Учет аспектов, связанных с КЖ детей с ВЗК, может способствовать ранней диагностике, повышению эффективности лечения и улучшению исходов заболевания.

Литература

1. Ricci J., Chebli L.A., Ribeiro T. et al. Small-Intestinal Bacterial Overgrowth is Associated With Concurrent Intestinal Inflammation But Not With Systemic Inflammation in Crohn's Disease Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52:530–536.
2. Baumgart D.C., Bernstein C.N., Abbas Z. et al. IBD around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day 2010-Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(2):639–644.
3. Hold G.L., Smith M., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol.* 2014;20:1192–1210.
4. Carroll M.W., Kuenzig M.E., Mack D.R. et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(1):49–67.
5. Knowles S.R., Keefer L., Wilding H. et al. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(5):966–976.
6. Goldstein-Leever A., Bass J.A., Goyal A. et al. Health-Related Quality of Life Predicts Psychology Referral in Youth with Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Nurs.* 2019;47:73–77.
7. Herzer M., Denson L.A., Baldassano R.N. et al. Patient and parent psychosocial factors associated with health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011;52:295–299.
8. Ojeda C.Z., Cofré C.D. Health related quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(2):196–201.
9. Ryan J.L., Mellon M.W., Junger K.W. et al. The Clinical Utility of Health Related Quality of Life Screening in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Clinic. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(12):10.
10. Kalafateli M., Triantos C., Theocharis G. et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a single-center experience. *Ann Gastroenterol.* 2013;26:243–248.
11. Gallo J., Grant A., Otle A.R. et al. Do parents and children agree? Quality-of-life assessment of children with inflammatory bowel disease and their parents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:481–485.
12. Теплюк Н.П., Пятилова П.М. Качество жизни и уровень депрессии у больных мастоцитозом. *ПМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;4:40–42. [Tepluk N.P., Pyatilova P.M. Quality of life and depression in patients with mastocytosis. *RMJ. Medical Review.* 2018;4:40–42 (in Russ.)].
13. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология.* 2017;2(60):7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association and Association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn disease. *Coloproctology.* 2017;2(60):7–29 (in Russ.)].
14. Jäghult S., Saboonchi F., Johansson U.B. et al. Identifying predictors of low health-related quality of life among patients with inflammatory bowel disease: comparison between Crohn's disease and ulcerative colitis with disease duration. *J Clin Nurs.* 2011;20:1578–1587.
15. Mikocka-Walus A., Knowles S.R., Keefer L. et al. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22:752–762.
16. Knisely M.R., Conley Y.P., Szigethy E. Cytokine Genetic Variants and Health-Related Quality of Life in Crohn's Disease: An Exploratory Study *Biol Res Nurs.* 2019;21(5):544–551.

Слагаемые успеха терапии различных вариантов поражений кожи в практике врача

Д.м.н. О.И. Пикуза¹, А.М. Закиров², к.м.н. А.В. Пикуза¹, к.м.н. А.М. Закирова¹,
Д.м.н. М.Л. Максимов^{3,4}

¹ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань

²ГАУЗ «ГКБ № 7», Казань

³КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

⁴ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность комбинированного антибактериального препарата для местного применения, содержащего неомицин и бацитрацин, его влияние на очищение раневой поверхности от гноя и некротических тканей, течение репаративных процессов и скорость заживления ран при терапии инфекций кожи и мягких тканей.

Материал и методы: в исследовании участвовали 105 пациентов в возрасте 16–77 лет с различными нозологическими формами инфекционных поражений мягких тканей, которые были разделены на группы: 57 пациентам (основная группа) назначали разные формы комбинированного антибактериального препарата, содержащего неомицин и бацитрацин (Банеоцин®) (в виде порошка и мази), который наносили при перевязках бесконтактным методом 3 р./сут; 48 пациентам (группа сравнения) в терапии применяли традиционный вариант лечения.

Результаты исследования: в результате проведенного исследования отмечено положительное влияние комбинированного антибактериального препарата для местного применения, содержащего неомицин и бацитрацин, на репаративные процессы, в 67,5% случаев его эффективность расценена как отличная, в 31,8% — как хорошая. Доля излеченных к 7-му дню пациентов в основной группе составила 77,2%, в группе сравнения — 52,2% ($p < 0,01$). При оценке отдельных симптомов было отмечено достоверное разрешение процесса ($p < 0,05$). При анализе динамики клинических симптомов было продемонстрировано статистически достоверное купирование боли/жжения, отека мягких тканей и местной гипертермии/гиперемии у пациентов основной группы. У пациентов с тяжелой степенью инфекционного процесса на фоне комплексного лечения разрешение воспалительного процесса и эпителизация очагов были достигнуты к 14-му дню терапии (продолжительность лечения препаратом не превышала 7 дней).

Заключение: проведенное исследование подтвердило высокую клиническую эффективность комбинированного антибактериального препарата для местного применения, содержащего неомицин и бацитрацин, при лечении инфицированных ран различной локализации, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в повседневную практику.

Ключевые слова: воспалительные поражения кожи и мягких тканей, лечение инфицированных ран, бацитрацин, неомицин, комбинированный антибактериальный препарат для местного применения.

Для цитирования: Пикуза О.И., Закиров А.М., Пикуза А.В. и др. Слагаемые успеха терапии различных вариантов поражений кожи в практике врача. РМЖ. 2020;2:15–18.

ABSTRACT

Success factors for therapy of various skin disorders in physician's practice

O.I. Pikuza¹, A.M. Zakirov², A.V. Pikuza¹, A.M. Zakirova¹, M.L. Maksimov^{3,4}

¹Kazan State Medical University, Kazan

²City Clinical Hospital No. 7, Kazan

³Kazan State Medical Academy, the branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Aim: to study the efficacy and safety of the following: combined topical antibacterial drug containing neomycin and bacitracin for wound detersion from pus and necrotic tissues; reparative processes course; the velocity of wound healing in the treatment of the skin and soft tissue infections.

Patients and Methods: the study involved 105 patients aged 16–77 years with various nosological forms of inflammatory lesions in the soft tissues. These patients were divided into 2 groups: 57 patients (the main group) were prescribed with various combined antibacterial drug forms containing neomycin and bacitracin (Baneocin®) (powder and ointment), which was distantly applied 3 times a day during dressings; 48 patients (the control group) received the traditional therapy.

Results: as a result of the study, there was a positive effect on reparative processes of the combined topical antibacterial drug containing neomycin and bacitracin. In 67.5% of cases, its efficacy was regarded as excellent and in 31.8% as good. The share of patients cured by day 7 in the main group was 77.2%, in the control group — 52.2% ($p < 0.01$). A significant process resolution was revealed ($p < 0.05$) when evaluating individual signs. When analyzing the dynamics of the clinical signs, a statistically significant relief of pain/burning, soft-tissue edema, and topical hyperthermia/hyperemia was revealed in patients of the main group. In patients with a severe infection process during complex treatment, the resolution of the inflammatory process and foci epithelialization was achieved by the 14th day of therapy (therapy duration with the drug did not exceed 7 days).

Conclusion: given the conducted study, it can be argued about the high clinical efficacy of the combined topical antibiotic containing neomycin and bacitracin in the treatment of infected wounds of various localizations, which makes it possible to recommend this product for widespread use in everyday clinical practice.

Keywords: *inflammatory skin and soft tissue lesions, treatment of infected wounds, bacitracin, neomycin, topical combined antibacterial drug.*
For citation: *Pikuza O.I., Zakirov A.M., Pikuza A.V. et al. Success factors for therapy of various skin disorders in physician's practice. RMJ. 2020;2:15–18.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Терапия инфекций кожи и мягких тканей сохраняет свою актуальность, поскольку резко возросла численность инфекционных осложнений с исходом в септические процессы, обусловленные микроорганизмами, резистентными ко многим современным антибактериальным средствам [1, 2].

Топические антибиотики играют ключевую роль в лечении и профилактике первичных бактериальных инфекций кожи (пидермий), часто встречающихся в дерматологической и хирургической практике. В структуре заболеваемости кожи и подкожно-жировой клетчатки доля бактериальных инфекций составляет 17–36%, а среди причин обращения к хирургу достигает 70%. Нозологические формы поражений кожи и подкожно-жировой клетчатки включают вросшие ногти, гидрадениты, паронихии, фурункулы/карбункулы, абсцессы, ожоги, обморожения, инфицированные и укушенные раны, трофические язвы, пролежни, рожистые заболевания, нагноение ссадин, бытовых, производственных, спортивных и донорских ран, омфалит, пеленочный дерматит, стафилострептодермии, псевдофурункулез, папуло-пустулезные акне [3–5].

По всему миру ежегодно возрастает частота и тяжесть травматических повреждений вследствие интенсивной урбанизации, ускорения темпа жизни [1]. Проблема травматизма в связи с выраженным ростом в последние годы приобретает большое медико-социальное значение. В зарубежных рекомендациях по профилактике вторичного инфицирования поверхностных ран отдается предпочтение комбинированным препаратам, содержащим в своем составе несколько антибактериальных препаратов [4, 5].

Как известно, многие лекарственные препараты для местного применения не имеют конкретных показаний для использования в определенной фазе раневого повреждения. Это приводит к замене одного средства на другое, что не может способствовать приверженности лечению. На фармацевтическом рынке положительно зарекомендовал себя комбинированный антибактериальный препарат Банеоцин® для лечения и профилактики раневой инфекции. В состав препарата входят два компонента с синергичным действием — бацитрацин и неомидин. Бацитрацин — полипептидный антибиотик, блокирующий синтез клеточной стенки бактерий. Неомидин — моногликозидный антибиотик, разрушающий цитоплазматическую мембрану микроба с ингибирующим влиянием на синтез белков. Совокупное действие обеспечивает широкий антибактериальный спектр препарата. Он выпускается в двух лекарственных формах, ориентированных на фазы течения раневого процесса. Так, в его первую фазу применение порошка обеспечивает осушение и дренаж раны путем активного поглощения экссудата и образования защитного покрова. Во вторую фазу раневого процесса с целью последовательной терапии целесообразно использовать мазь. В третью фазу для ускорения эпителизации и формирования рубца также используют форму в виде мази. В состав порошка входит, помимо антибиотиков, кукурузный крахмал, оказывающий адсорбирующее действие, в мази содержатся ланолин и парафин. Таким образом, местное медикаментозное лечение препаратом возможно с учетом патогенетических фаз течения раневого процесса, а также

свойств биоцидов (проявляют активность по отношению к патогену; не повреждают молодой эпителий и грануляции; не причиняют боль во время использования; не окрашивают ткани) [1, 6].

Для предупреждения развития резистентности необходимо, чтобы антибактериальный препарат для местного применения не имел форму для системного использования. Это возможно, когда системное применение препарата не предусмотрено. Идеальным вариантом является комбинация антибактериальных составляющих препарата, содержащего неомидин и бацитрацин [7–11].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность препарата, содержащего неомидин и бацитрацин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 105 пациентов в возрасте 16–77 лет с гидраденитом, паронихиями, фурункулами, абсцессами мягких тканей, инфицированными ожоговыми, посттравматическими и послеоперационными ранами различной степени тяжести.

С целью лечения 57 пациентов был использован Банеоцин®, комбинированный антибактериальный препарат для местного применения, содержащий неомидин и бацитрацин (порошок или мазь), 3 р./сут, который наносили при перевязках бесконтактным методом (основная группа). Площадь нанесения препарата не превышала 1% от площади поверхности тела. Продолжительность лечения составляла не более 7 дней. Наряду с группой лечения препаратом (основной) была сформирована группа сравнения — 48 пациентов, которые получали традиционный вариант лечения: антисептические и противомикробные препараты для местного применения. Терапия продолжалась до наступления клинического выздоровления.

Клиническую эффективность лечения оценивали по динамике регресса имеющихся симптомов по общепринятой 4-балльной шкале: 0 — отсутствие симптомов, 1 — слабо выраженные симптомы, 2 — умеренные, 3 — выраженные.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ MS Office Excel и MS Office Access для Windows 7 в системе SAS (США, версия 8.2). Описательная статистика анализируемых показателей проводилась с выделением количественных признаков в виде среднего значения и стандартного отклонения; качественных признаков, выраженных в виде абсолютных и относительных чисел. Различия в показателях считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ проводимого исследования продемонстрировал положительное влияние комбинированного антибактериального препарата для местного применения, содержащего неомидин и бацитрацин, на процессы репарации у всех обследованных пациентов основной группы: воспалительные процессы регрессировали, уменьшалась экссудация, менялся характер отделяемого до прозрачно-серозного, раневая поверхность освобождалась от фибрина и некротизированных фрагментов тканей в быстрые сроки. Среди

преимуществ исследуемого препарата можно выделить отличную тканевую переносимость, отсутствие инактивации биологическими компонентами. В ходе анализа мы не выявили достоверных различий при поступлении между пациентами исследуемых групп по степени тяжести течения кожного процесса и диагнозам. В нашем исследовании преобладала легкая степень — у 58,1%, средняя степень тяжести отмечалась у 31,4% пациентов, тяжелая — у 10,5%. Максимальная оценка, указывающая на тяжелое течение, составила 20 баллов и проявлялась выраженностью воспалительных явлений и гнойных высыпаний, нарушением общего состояния пациентов, а также наличием субъективных ощущений — болезненности, жжения и др.

Наблюдения показали, что положительная динамика разрешения кожного процесса наблюдалась уже через 1–2 сут от начала лечения. У пациентов основной группы в 68,2% случаев регистрировалась отличная эффективность, в 31,8% — хорошая. Нежелательных лекарственных реакций при применении обоих режимов терапии зарегистрировано не было, эффективность лечения была отмечена у всех обследованных пациентов (табл. 1, 2).

Таблица 1. Доля излеченных пациентов в исследуемых группах

Показатель	Основная группа, n=57	Группа сравнения, n=46
При поступлении: степень тяжести инфекционного процесса, %		
Легкая	55,3*	63,2
Средняя	33,5*	27,4
Тяжелая	11,2*	9,4
При поступлении: диагноз, n (%)		
Гидраденит	5 (8,8)**	3 (6,5)
Паронихия/фурункул	12 (21,1)*	10 (21,7)
Абсцесс	11 (19,2)*	9 (19,6)
Инфицированный ожог (вторично)	7 (12,3)*	6 (13,1)
Посттравматическая инфицированная рана (вторично)	6 (10,5)*	4 (8,7)
Послеоперационная инфицированная рана (вторично)	16 (28,1)*	14 (30,4)
К 7-му дню: диагноз, n (%)		
Гидраденит	5 (100,0)***	2 (66,7)
Паронихия/фурункул	11 (91,7)***	5 (50,0)
Абсцесс	9 (81,8)**	5 (55,6)
Инфицированный ожог (вторично)	4 (57,1)**	2 (33,3)
Посттравматическая инфицированная рана (вторично)	4 (66,7)*	2 (50,0)
Послеоперационная инфицированная рана (вторично)	12 (75,0)*	8 (57,1)
ВСЕГО:	45 (78,9)***	24 (52,2)
К 14-му дню: диагноз, n (%)		
Гидраденит	5 (100,0)	3 (100,0)
Паронихия/фурункул	12 (100,0)*	9 (90,0)
Абсцесс	10 (90,9)*	8 (88,9)
Инфицированный ожог (вторично)	6 (85,7)**	4 (66,7)
Посттравматическая инфицированная рана (вторично)	5 (83,3)*	3 (75,0)
Послеоперационная инфицированная рана (вторично)	16 (100,0)*	13 (92,6)
ВСЕГО:	54 (94,7)*	40 (86,9)

Примечание: * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$.

В основной группе к 7-му дню доля излеченных составила 77,2% ($p < 0,01$), в группе сравнения — 52,2%. Также в основной группе зарегистрировано достоверно более раннее разрешение процесса — $5,4 \pm 1,3$ дня против $7,6 \pm 1,8$ дня, $p < 0,05$.

У пациентов с тяжелой степенью инфекционного процесса на фоне комплексного лечения разрешенные воспаления и эпителизация очагов были достигнуты к 14-му дню терапии, причем отмечалась относительно быстрая динамика. Продолжительность лечения препаратом в основной группе не превышала 7 дней. Практически во всех случаях было достигнуто полное разрешение патологического процесса. Благодаря наличию разных форм изучаемого препарата имелась возможность подобрать оптимальный режим местной терапии в зависимости от выраженности экссудативного компонента воспаления.

Инфекции кожи и мягких тканей широко распространены среди населения. Поскольку этиологическая верификация не всегда доступна, как правило, терапию проводят с учетом предполагаемого причинно-значимого возбудителя и его потенциальной антибиотикорезистентности эмпирическим путем. Воспалительный процесс легкой и средней степени тяжести в большинстве случаев можно лечить местными антибактериальными препаратами. Тяжелые, распространенные/осложненные процессы целесообразно купировать с проведением системной антибактериальной терапии.

Таблица 2. Средние сроки купирования основных симптомов исследуемых нозологических форм в изучаемых группах

Показатель	Основная группа, n=57	Группа сравнения, n=46
Боль/жжение (в днях)		
Гнойный гидраденит	4,2±0,7**	6,5±0,9
Паронихия/фурункул	4,6±0,6***	8,5±1,8
Абсцесс	5,7±1,4**	7,1±1,5
Инфицированный ожог (вторично)	6,4±1,2**	8,4±1,6
Посттравматическая инфицированная рана (вторично)	5,3±1,4*	6,4±0,7
Послеоперационная инфицированная рана (вторично)	6,2±1,3**	8,7±1,6
Отек мягких тканей (в днях)		
Гнойный гидраденит	4,3±0,8**	6,8±1,2
Паронихия/фурункул	4,3±0,5***	7,9±1,6
Абсцесс	5,6±1,7*	7,2±1,9
Инфицированный ожог (вторично)	6,1±1,4**	8,9±1,5
Посттравматическая инфицированная рана (вторично)	5,7±1,1*	6,7±1,6
Послеоперационная инфицированная рана (вторично)	6,3±1,5**	8,8±2,1
Местная гипертермия/гиперемия (в днях)		
Гнойный гидраденит	4,1±1,2**	6,7±1,6
Паронихия/фурункул	4,5±0,9**	6,9±1,7
Абсцесс	5,4±1,2**	7,3±1,8
Инфицированный ожог (вторично)	6,2±1,6**	8,7±2,1
Посттравматическая инфицированная рана (вторично)	5,6±1,1*	6,5±1,4
Послеоперационная инфицированная рана (вторично)	6,1±1,5**	8,6±1,9

Примечание: * – $p > 0,05$; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данного исследования можно сказать о высокой эффективности и безопасности комбинированного антибактериального препарата для местного применения, содержащего неомицин и бацитрацин, в терапии инфицированных ран различной локализации. Уникальный состав препарата, удобная форма выпуска дают возможность последовательно использовать разные формы выпуска на всех стадиях раневого процесса. Свойства лекарственных форм препарата (порошка и мази) позволяют рекомендовать его на амбулаторно-поликлиническом и стационарном этапах комплексного лечения инфицированных ран, отмечается высокий уровень комплаентности пациентов.

На современном этапе использование комбинации топических антибактериальных препаратов для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей позволяет избежать нежелательных явлений системной антибиотикотерапии. Препарат Банеоцин® отвечает современным требованиям топической антибактериальной терапии и показывает высокую эффективность при благоприятном профиле безопасности, а следовательно, может быть рекомендован в лечении широкого спектра гнойно-воспалительных заболеваний кожи.

Конфликт интересов отсутствует. Мнение компании «Сандоз» может отличаться от мнения авторов и редакции.

Литература

1. Белькова Ю.А., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и др. Эффективность и безопасность местного использования комбинации бацитрацина и неомицина в сравнении с хлорамфениколом в терапии неосложненных хирургических инфекций кожи и мягких тканей у взрослых амбулаторных пациентов. Антимикробные препараты. 2013;15(2):131–142. [Belkova Y.A., Kozlov R.S., Krechikova O.I. et al. Efficacy and safety of topical application of a combination of bacitracin and neomycin in comparison with chloramphenicol in the treatment of uncomplicated surgical infections of the skin and soft tissues in adult ambulatory patients. Antimicrobial drugs. 2013;15(2):131–142 (in Russ.).]
2. Михеев Н.Г., Соколовский Е.В., Савичева А.М. Рациональная противомикробная терапия больных пиодермиями. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;1:68–75. [Mikheev N.G., Sokolovsky E.V., Savicheva A.M. Rational antimicrobial therapy of patients with pyoderma. Bulletin of Dermatology and Venereology. 2017;1:68–75 (in Russ.).]
3. Касихина Е.И., Абальян С.А. Бактериальные осложнения в косметологической практике: лечение и профилактика. Дерматология (Consilium Medicum). 2016;2:3–5. [Kasikhina E.I., Abalyan S.A. Bacterial complications in cosmetology practice: treatment and prevention. Dermatology (Consilium Medicum). 2016;2:3–5 (in Russ.).]
4. Lin J., Nishino K., Roberts M.C. et al. Mechanisms of antibiotic resistance. Front Microbiol. 2015;6(34):1–3.
5. Dai T., Huang Y.-Y., Sharma S.K. et al. Tropical Antimicrobials for Burn Wound Infections. Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2010;5(2):124–151.
6. Блатун Л.А. Банеоцин (порошок, мазь) — перспективы использования в комплексном хирургическом лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы. Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б.М. Костюченка. 2015;2(3):36–44. [Blatun L.A. Baneocin (powder, ointment) — prospects for the use in the complex surgical treatment of purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetic foot syndrome. Wounds and wound infections. The prof. B.M. Kostyuchenok journal. 2015;2(3):36–44 (in Russ.).]
7. Митиш В.А., Пасхалова Ю.С., Ерошкин И.А. и др. Гнойно-некротические поражения при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы. Хирургия. 2014;1:48–53. [Mitish V.A., Paskhalova Y.S., Eroshkin I.A. et al. Purulent necrotic lesions in the neuroischemic form of diabetic foot syndrome. Surgery. 2014;1:48–53 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

28–30 СЕНТЯБРЯ 2020 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

XXI ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ
Мать и Дитя

Участие в научной программе
форума «Мать и Дитя»:
Баранов Игорь Иванович
e-mail: i_baranov@oparina4.ru
тел.: +7 (495) 438-94-92

По вопросам участия в выставке:
Романова Анна
e-mail: romanova@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (109)
моб.: +7 (926) 612-48-79

По вопросам спонсорского участия:
Князева Анастасия
e-mail: knyazeva@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)
моб.: +7 (926) 611-23-94

Менеджер проекта:
Ранская Светлана
e-mail: svetlana@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:
Менеджер по работе с участниками
Скибин Николай
e-mail: reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,
авиа- и ж/д билетов:
Менеджер по бронированию
Лазарева Елена
e-mail: hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ
Менеджер по маркетингу
Еремеева Ольга
e-mail: pr@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 709-92-93

Подробнее на сайтах:
www.mother-child.ru, www.mediexpo.ru

Клинические особенности рубцового процесса в области ахиллова сухожилия у детей

Д.м.н. О.В. Филиппова, к.м.н. А.В. Говоров, д.м.н. К.А. Афоничев, к.м.н. Я.Н. Проценко

ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Пушкин

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление характерных особенностей рубцового процесса в области ахиллова сухожилия и голеностопного сустава у пациентов детского возраста.

Материал и методы: выполнена клиническая оценка рубцовой ткани в области ахиллова сухожилия у 24 пациентов с использованием шкалы Ванкувер. Кроме того, учитывались данные анамнеза, жалобы пациентов и наличие трофических нарушений в рубцовой ткани.

Результаты исследования: основными причинами рубцовых деформаций в области ахиллова сухожилия являются ожоги и механические травмы. Наиболее распространенными жалобами являются натяжение рубца при ходьбе, травматизация рубца при ношении обуви, зуд, особенно при трофических нарушениях. Анализ анамнестических данных показал, что даже через 2–5 лет после восстановления кожного покрова качество рубцовой ткани в области ахиллова сухожилия в 58,3% случаев соответствует 10–13 баллам, что расценивается как наиболее неблагоприятный рубец. Максимальное количество баллов отмечалось по показателям эластичности и толщины рубца, которая в 58,3% случаев превышала 5 мм. В 41,6% случаев были выявлены трофические нарушения со стороны рубцовой ткани, которые были представлены трещинами, эрозиями и трофическими язвами с вялой эпителизацией и частым рецидивированием. Такие язвы не имеют тенденции к самостоятельному заживлению, т. к. возникающий локальный воспалительный процесс способствует усилению фиброза.

Выводы: формирование рубцовой ткани в области ахиллова сухожилия носит затяжной характер с выраженной тенденцией к гипертрофии; значительная функциональная и механическая нагрузка на сегмент на фоне наиболее неблагоприятного состояния рубцовой ткани (10 и более баллов по шкале Ванкувер) приводит к развитию рецидивирующих трофических нарушений в виде эрозий и язв в 41,6% случаев; дети с рубцами в области ахиллова сухожилия должны находиться под регулярным диспансерным наблюдением, особенно в период интенсивного роста, т. к. профилактическое и своевременное хирургическое лечение позволит предотвратить вторичное укорочение ахиллова сухожилия и развитие контрактуры в голеностопном суставе.

Ключевые слова: рубцы, рубцовые деформации, рубцовая ткань, послеожоговые рубцы, область ахиллова сухожилия, шкала Ванкувер.

Для цитирования: Филиппова О.В., Говоров А.В., Афоничев К.А., Проценко Я.Н. Клинические особенности рубцового процесса в области ахиллова сухожилия у детей. РМЖ. 2020;2:19–22.

ABSTRACT

Clinical patterns of scarring process in the Achilles tendon of pediatric patients

O.V. Filippova, A.V. Govorov, K.A. Afonichev, Ya.N. Proshchenko

H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Pushkin

Aim: to study the characteristic patterns of the cicatricial process in Achilles tendon and ankle joint in pediatric patients.

Patients and Methods: clinical evaluation of scar tissue in the Achilles tendon was performed in 24 patients using the Vancouver scale. Besides, history data, patient complaints, and trophic disturbances in scar tissue were taken into account.

Results: the main causes of cicatricial deformities in the Achilles tendon are burns and mechanical injuries. The most common complaints are: scar tension when walking, scar trauma when wearing shoes, itching, especially in trophic disturbances. Analysis of anamnestic data showed that even after 2–5 years after the skin restoration, the quality of scar tissue in the Achilles tendon in 58.3% of cases corresponds to 10–13 points, which is regarded as the most unfavorable scar. The maximum number of points was noted for elasticity and scar thickness, which in 58.3% of cases exceeded 5 mm. In 41.6% of cases, trophic disturbances were detected on the scar tissue, which were represented by fissure, erosions and trophic ulcers with sluggish epithelization and common recurrence. Such ulcers do not tend to the self-healing since the resulting local inflammatory process contributes to the strengthening of fibrosis.

Conclusions: scar tissue formation in the Achilles tendon is prolonged with the marked tendency to hypertrophy; a significant functional and mechanical load on the segment against the background of the most unfavorable condition of scar tissue (10 or more points on the Vancouver scale) leads to the signs of recurrent trophic disturbances in the form of erosions and ulcers in 41.6% of cases. Children with scars in the Achilles tendon should be under regular medical supervision, especially during the period of intensive growth, since preventive and timely surgical treatment will allow preventing secondary shortening of the Achilles tendon and contracture occurrence in the ankle joint.

Keywords: scars, scar deformities, scar tissue, post-burn scars, Achilles tendon, Vancouver scale.

For citation: Filippova O.V., Govorov A.V., Afonichev K.A., Proshchenko Ya.N. Clinical patterns of scarring process in the Achilles tendon of pediatric patients. RMJ. 2020;2:19–22.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В процессе лечения ожогов и травм, которые сопровождаются частичной утратой покровных тканей, как правило, выполняется пластика свободным кож-

ным аутоотрансплантатом на гранулирующую рану, т. к. свободный аутоотрансплантат относительно устойчив к микробной обсемененности и гипоксии. Однако в дальнейшем такие аутоотрансплантаты могут превратиться

в укороченные рубцовые массивы и потребовать дополнительных реконструктивных вмешательств. При хирургическом восстановлении области ахиллова сухожилия выявляется целый ряд сложностей: исходный дефицит прилежащих мягких тканей вследствие частой распространенности рубцового процесса на смежные области, высокий тургор кожных покровов и незначительная смещаемость, сомнительная эффективность пластики простыми лоскутами из-за высокой вероятности рецидива [1–5].

Область ахиллова сухожилия и голеностопный сустав несут на себе значительную функциональную нагрузку и подвергаются интенсивному механическому воздействию, что способствует развитию трофических нарушений в рубцовой ткани [6–9].

Рост и развитие ребенка, его нарастающая физическая активность создают неблагоприятные условия для формирования рубцовой ткани, приводя к развитию контрактур в голеностопном суставе, нарушению опоры на стопу и биомеханической дисфункции [10, 11].

Именно поэтому рубцовый процесс данной локализации у ребенка требует регулярного диспансерного наблюдения для оценки динамики рубцового процесса и своевременного назначения консервативного и хирургического лечения [12–14].

Целью исследования было выявление характерных особенностей рубцового процесса в области ахиллова сухожилия и голеностопного сустава у пациентов детского возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2015 по 2018 г. в клинику ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России обратилось 24 пациента в возрасте от 4 до 15 лет с рубцовыми деформациями в области ахиллова сухожилия.

Для реализации цели анализировались следующие данные:

- жалобы и субъективные ощущения пациента;
- этиология и сроки существования рубцовой деформации на основании анамнеза;
- распространенность рубцового процесса;
- клинические характеристики рубцовой ткани (по шкале Ванкувер);
- наличие трофических изменений;
- вовлеченность голеностопного сустава (патологические изменения со стороны голеностопного сустава: внутрисуставные изменения, ограничение амплитуды движений).

Кроме объективного обследования по показаниям выполнялась рентгенография, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография области ахиллова сухожилия и голеностопного сустава.

У большинства пациентов рубцы в области ахиллова сухожилия сформировались в результате термических ожогов и сочетались с рубцами других локализаций (табл. 1).

Таблица 1. Этиология рубцовой деформации

Этиология	Количество пациентов
Ожоги	15
Дорожно-транспортное происшествие	6
Ятрогенные причины	3

В 18 случаях рубцовый процесс распространялся на нижнюю треть голени по задней поверхности, в 3 случаях рубцы были спаяны с фасцией икроножной мышцы.

Все пациенты поступили в клинику для лечения в сроки от 2 до 5 лет после получения травмы с жалолами на натяжение в области ахиллова сухожилия, возникающее при ходьбе, сложности при подборе обуви и травматизацию рубца обувью.

В случаях, когда имелись признаки нарушения трофики рубцовой ткани, пациентов беспокоил зуд в области деформации, нарушение целостности кожного покрова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические характеристики рубцовой ткани представлены в таблице 2.

Оценка васкуляризации рубцовой ткани в соответствии со шкалой Ванкувер основывается на определении цвета рубцовой ткани.

Как видно из таблицы 2, несмотря на продолжительные сроки, прошедшие с момента травмы и восстановления кожного покрова, более половины рубцов оставались гиперемизованными, что свидетельствует о продолжении процесса сосудистой перестройки в рубцовой ткани (рис. 1).

Как показано на рисунке 1, через 3,5 года после восстановления кожного покрова рубцовая ткань в области голеностопного сустава и ахиллова сухожилия сохраняет ярко-розовую окраску.

Подавляющее большинство рубцов имело выраженную темную или пеструю пигментацию (табл. 2).

Таблица 2. Оценка параметров рубцовой ткани в области ахиллова сухожилия

Баллы по шкале Ванкувер	Количество пациентов, n (%)
Васкуляризация	
0 (нормальный цвет рубца)	2 (8,3%)
1 (розовый)	16 (66,7%)
2 (красный)	4 (16,6%)
3 (багровый)	2 (8,3%)
Пигментация	
0 (нормальный цвет рубца)	2 (8,3%)
1 (гипопигментация)	—
2 (гиперпигментация)	22 (91,6%)
Эластичность	
0 (нормальный)	—
1 (мягкий, податливый)	—
2 (упругий)	3 (12,5%)
3 (твердый)	7 (29,1%)
4 (плотный, натянутый, но не спаянный с окружающими тканями)	9 (37,5%)
5 (контрактура)	5 (20,8%)
Высота/толщина	
0 (плоский)	—
1 (<2 мм)	2 (8,3%)
2 (2–5 мм)	8 (33,3%)
3 (>5 мм)	14 (58,3%)



Рис. 1. Пациентка Г., 4 года. Гипертрофические рубцы области ахиллова сухожилия на месте прижившегося сетчатого кожного аутографтата



Рис. 2. Пациент К., 15 лет. Рецидивирующая трофическая язва рубцовой ткани в области ахиллова сухожилия

Как известно, процесс формирования рубцовой ткани заканчивается ее окончательным ремоделированием: сосудистая перестройка завершается адаптацией к новым условиям кровоснабжения, рубец бледнеет, размягчается и оседает.

Данные, полученные при оценке эластичности рубцов в области ахиллова сухожилия и голеностопного сустава, свидетельствуют о том, что даже спустя несколько лет рубцовая ткань сохраняет плотность и твердость, которые имеют тенденцию к нарастанию, поскольку травматизация области стимулирует процесс фиброза. Оценка толщины рубца показала, что больше половины изученных рубцов возвышались над уровнем интактной кожи более чем на 5 мм, что свидетельствует о продолжительном синтезе коллагеновых волокон (табл. 2).

Как известно, повышенная механическая нагрузка обуславливает повышенную потребность тканей в притоке крови, а поскольку рубец представляет собой ткань со сниженным кровообращением, т. к. часть сосудов в нем сдавлена пучками коллагена, риск развития трофических нарушений достаточно высок [14].

Трофические нарушения со стороны рубцовой ткани выявлялись в 41,6% случаев и были представлены трещинами, эрозиями и трофическими язвами с вялой эпителизацией и тенденцией к частому рецидивированию (рис. 2).

В одном случае длительно существующие трофические изменения и отсутствие адекватного лечения привели

к развитию рожистого воспаления в области голеностопного сустава (рис. 3 А, В).

У 20,8% пациентов на момент обращения за медицинской помощью были сложности с опорой на пяточный бугор и ограничение разгибания стопы в голеностопном суставе. В 2 случаях контрактура в голеностопном суставе была обусловлена укороченными кожными рубцами, в 3 случаях — укорочением ахиллова сухожилия и рубцово-спаечным процессом между ним и окружающими тканями и внутрисуставными изменениями (рис. 4 А, В).

Итоговая оценка рубцовой ткани у пациентов представлена в таблице 3. Максимальное количество баллов по шкале Ванкувер, полученное при оценке рубцовой ткани, равнялось 13. Более чем в половине случаев количество баллов равнялось 10 и более, что клинически соответствует наиболее неблагоприятному состоянию рубцовой ткани.

Выводы

1. Формирование рубцовой ткани в области ахиллова сухожилия носит затяжной характер с выраженной тенденцией к гипертрофии.
2. Значительная функциональная и механическая нагрузка на сегмент на фоне наиболее неблагоприятного состояния рубцовой ткани (10 и более баллов



Рис. 3. Пациент Р., 16 лет. Рожистое воспаление циркулярного рубца голеностопного сустава через 5 лет после ожога: А – латеральная поверхность; В – задняя поверхность



Рис. 4. Пациент К., 15 лет. 5 лет после глубокого ожога и свободной кожной пластики: А – прогрессирующие трофические изменения рубцовой ткани, утрата опоры на пяточную кость; В – остеопороз, кистозные изменения таранной и пяточной костей. Вторичная молоткообразная деформация пальцев стопы с тенденцией к подвывиху в плюснефаланговых суставах

Таблица 3. Итоговая оценка рубцовой ткани по шкале Ванкувер

Количество пациентов, n=24	Сумма баллов по шкале Ванкувер (max=13)
1	3
1	7
7	8
8	10
1	11
3	12
2	13

по шкале Ванкувер) приводит к развитию рецидивирующих трофических нарушений в виде эрозий и язв в 41,6% случаев.

- Дети с рубцами в области ахиллова сухожилия должны находиться под регулярным диспансерным наблюдением, особенно в период интенсивного роста, т. к. профилактическое и своевременное хирургическое лечение позволит предотвратить вторичное укорочение ахиллова сухожилия и развитие контрактуры в голеностопном суставе.

Литература

1. Shakirov B.M., Tagaev K.R., Tursunov B.S., Ahtamov D.A. L-form plastics in the treatment of post-burn trophic ulcers and cicatrices of the foot calcaneal area. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(3): e59-e 63. DOI: 10.1016/j.bjps.2008.08.063.
 2. Гришкевич В.М., Мороз В.Ю. Хирургическое лечение последствий ожогов нижних конечностей. М., 1996. [Grishkevich V.M., Moroz V. Yu. *Khirurgicheskoye lecheniye posledstviy ozhogov nizhnikh konechnostey.* М., 1996 (in Russ.).]

3. Koshima I., Ozaki T., Gonda K. et al. Posterior Tibial Adiposal Flap for Repair of Wide, Full-Thickness Defect of the Achilles Tendon. *J Reconstr Microsurg.* 2005;21(8):551–554. DOI: 10.1055/s-2005-922435.
 4. O’Shaughnessy M., Zinn A.G., Vidal P., Milling M.A. The problem of bilateral foot reconstruction after severe burns. *Br J Plast Surg.* 1996;49(4):233–236. DOI: 10.1016/s0007-1226(96)90057-0.
 5. Grishkevich V.M. Proximally based sural adipose-cutaneous/scar flap in elimination of ulcerous scar soft-tissue defect over the achilles tendon and posterior heel region: a new approach. *J Burn Care Res.* 2014 May-Jun;35 (3): e143–e150. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182a2a74f.
 6. Cheng Z., Wu W., Hu P., Wang M. Distally Based Saphenous Nerve-Greater Saphenous Venofasciocutaneous Flap for Reconstruction of Soft Tissue Defects in Distal Lower Leg. *Ann Plast Surg.* 2016;77(1):102–105. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000338.
 7. Dekker T.J., Avashia Y., Mithani S.K. et al. Single-Stage Bipedicle Local Tissue Transfer and Skin Graft for Achilles Tendon Surgery Wound Complications. *Foot Ankle Spec.* 2017;10(1):46–50.
 8. Пасичный Д.А. Дермотензия в лечении повреждений покровных тканей стопы и голени. *Международный медицинский журнал.* 2009;3:85–89. [Pasiczny D.A. *Dermotension in the treatment of damage to the integumentary tissues of the foot and lower leg.* International Medical Journal. 2009;3:85–89 (in Russ.).]
 9. Yepes H., Tang M., Geddes C. et al. Digital vascular mapping of the integument about the Achilles tendon. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(5):1215–1220. DOI: 10.2106/JBJS.I.00743.
 10. Kucan J.O., Bash D. Reconstruction of the burned foot. *Clin Plast Surg.* 1992;19(3): 705–719. PMID: 1353012.
 11. Михайлов И.А. Хирургическое лечение последствий ожогов стопы и области голеностопного сустава. Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1992. [Mikhaylov I.A. *Surgical treatment of burns of the foot and ankle.* Thesis. М., 1992 (in Russ.).]
 12. Куринный Н.А., Романенко А.А., Богданов С.Б. и др. Хирургическое лечение послеожоговых деформаций тыла стопы и голеностопного сустава у детей. *Матер. Междунар. конгр. «Комбустиология на рубеже веков».* М., 2000. [Kurinniy N.A., Romanenko A.A., Bogdanov S.B. et al. *Surgical treatment of post-burn deformities of the rear foot and ankle joint in children.* Mater. Int. Congr. “Combustiology at the turn of the century”. М., 2000 (in Russ.).]
 13. Филиппова О.В., Афоничев К.А. Устранение деформирующих рубцов на голени и в области ахиллова сухожилия с использованием тканевой дермотензии: пособие для врачей. СПб., 2014. [Filippova O.V., Afonichev K.A. *Elimination of deforming scars on the lower legs and in the Achilles tendon using tissue dermatotension: a manual for doctors.* SPb., 2014 (in Russ.).]
 14. Филиппова О.В. Хирургические и морфологические аспекты лечения рубцовых деформаций у детей. Дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2015. [Filippova O.V. *Surgical and morphological aspects of the treatment of cicatricial deformities in children.* Thesis. SPb., 2015 (in Russ.).]

0+

Банеоцин®

Бацитрацин + Неомидин



Когда раны* на теле,
Банеоцин® в деле!

- Обладает широким спектром антибактериального действия¹
- Уничтожает инфекцию в ране¹
- Ускоряет сроки разрешения инфекционного процесса²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА БАНЕОЦИН®. ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Банеоцин®, РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: P N011271/01, P N011271/02, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: бацитрацин + неомидин. **ПОКАЗАНИЯ:** при инфекциях, вызванных неомидин- и/или бацитрацин-чувствительными микроорганизмами (м/о). Порошок (П): бактериальные инфекции кожи (ИК) ограниченной распространенности; профилактика пупочной инфекции у новорожденных; профилактика и лечение инфекции после хирургических (дерматологических) процедур в качестве дополнительного лечения в послеоперационном периоде. Мазь (М): очаговые ИК; бактериальные ИК ограниченной распространенности; профилактика и лечение инфекции после хирургических вмешательств в качестве дополнительного лечения в послеоперационном периоде. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к бацитрацину и/или неомидину либо к другим аминогликозидам. Не использовать при обширных поражениях кожи. Не применять у пациентов с нарушениями выделительной функции вследствие сердечной или почечной недостаточности у пациентов с уже имеющимися поражениями вестибулярной и кохлеарной систем в случаях, если возможно всасывание активных компонентов препарата. Не применять одновременно с аминогликозидными антибиотиками системного действия (из-за риска кумулятивной токсичности). Не применять при инфекции наружного слухового прохода с перфорацией барабанной перепонки, для лечения глаз. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ:** только после консультации с врачом, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода и младенца. Неомидин может проникать через плацентарный барьер. **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** аллергические реакции (при наличии аллергических реакций на неомидин в анамнезе в 50% случаев возможно развитие перекрестной аллергии к другим аминогликозидам), С **ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** у пациентов со снижением функции печени и/или почек, азидозом, тяжелой миастенией или другими нейромышечными заболеваниями. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** площадь нанесения препарата не должна превышать 1% от площади поверхности тела (что соответствует размеру ладони пациента). Доза неомидина для взрослых и детей до 18 лет не должна превышать 1 г в сутки в течение 7 дней. При системном всасывании активных компонентов препарата одновременное применение цефалоспоринов или антибиотиков аминогликозидного ряда может повышать вероятность нефротоксических реакций. Одновременное применение с порошком Банеоцин® таких диуретиков, как этакриновая кислота или фуросемид, может провоцировать ото- и нефротоксический эффект. Всасывание активных компонентов препарата Банеоцин® может усиливать явления блокады нейромышечной проводимости у пациентов, получающих наркотические вещества, анестетики и/или миорелаксанты. Поскольку риск токсических эффектов возрастает при снижении функции печени и/или почек, у пациентов с печеночной и/или почечной недостаточностью следует проводить анализы крови и мочи вместе с аудиометрическим исследованием до и во время терапии препаратом Банеоцин®. При всасывании активных компонентов препарата Банеоцин® следует обратить внимание на потенциальную блокаду нейромышечной проводимости, особенно у пациентов с азидозом, миастенией (myasthenia gravis) или другими нейромышечными заболеваниями. При этом препараты кальция или неостигмина метилсульфат могут препятствовать развитию таких блокад. При длительном лечении должно уделяться внимание возможному росту устойчивых микроорганизмов. В таких ситуациях следует выбрать соответствующую тактику лечения. В случае применения препарата у детей, пациентов с нарушенной функцией печени и почек, а также при большой площади обрабатываемой поверхности, длительном применении и глубоких поражениях кожи рекомендуется предварительно проконсультироваться с врачом. Пациентам, у которых развилась аллергия или суперинфекция, препарат должен быть отменен. Только для М: не исключено развитие фотосенсибилизации или фототоксических реакций у пациентов, применяющих мазь Банеоцин®, при пребывании на солнце или воздействии ультрафиолетового облучения. *Рана – ссадина, порез, ожог при присоединении бактериальной инфекции. **1.** Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Банеоцин®. **2.** По результатам исследований применения порошка Банеоцин® в сравнении с хлорамфениколом по разным показаниям. Белькова Ю.А., с соавт. КМАХ 2013; 15: 131-42. В открытом проспективном рандомизированном исследовании было включено 309 взрослых пациентов с хирургическими ИКМТ легкой и средней степени тяжести, получавших местную терапию комбинированным препаратом бацитрацин + неомидин в форме порошка и/или мази (n=156) или 0,75% мазью хлорамфеникола (n=153). Режимы терапии показали сопоставимую общую клиническую эффективность при хирургических ИКМТ (97,4% для обоих препаратов, p=0,98), однако использование комбинации бацитрацин + неомидин сопровождалось разрешением клинической симптоматики инфекционного процесса в достоверно более ранние сроки (доля излеченных пациентов к 8 дню терапии – 82,7% vs. 68,6% (p=0,004), к 15 дню – 97,4% vs. 94,8%, p=0,23 соответственно).

Реклама.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников

ЗАО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09, www.sandoz.ru
RU1809881793

SANDOZ A Novartis
Division

Паразитозы как коморбидное состояние у детей с аллергическими заболеваниями

Профессор Р.М. Файзуллина, к.м.н. А.В. Санникова, Р.Р. Гафурова

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕЗЮМЕ

Введение: в настоящее время наблюдается высокая распространенность как аллергических заболеваний (АлЗ), так и паразитарных инфекций, особенно в детском возрасте. Имея в своей основе единые патогенетические механизмы развития, паразитозы и АлЗ являются коморбидными состояниями. Поэтому при оценке клинического течения и степени тяжести АлЗ у детей необходимо учитывать вероятное потенцирующее влияние паразитарной инвазии.

Цель исследования: установить частоту встречаемости паразитозов и их влияние на клиническое течение АлЗ.

Материал и методы: под наблюдением находились 262 ребенка с АлЗ (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма, крапивница). Всем пациентам проведено комплексное паразитологическое обследование (определение специфических IgA, IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов к антигенам паразитов методом иммуноферментного анализа; обнаружение яиц гельминтов и/или цист лямблий стандартными микроскопическими методами). Клиническую картину АлЗ (течение, степень тяжести, распространенность процесса, уровень контроля над заболеванием) у детей оценивали в зависимости от наличия паразитоза.

Результаты исследования: паразитозы были выявлены у 42,7% детей с АлЗ. В структуре паразитарных инвазий наиболее часто определялся лямблиоз (65,2%), реже — аскаридоз (19,6%), описторхоз (9,8%) и токсокароз (0,9%). Лямблиоз значимо чаще встречался у пациентов с атопическим дерматитом, аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, а также в возрастных подгруппах до 12 лет. Среди пациентов с крапивницей преобладали гельминтозы. Дети с паразитозами чаще страдали персистирующей бронхиальной астмой легкой и среднетяжелой степени тяжести с неконтролируемым ($p=0,0012$) и частично контролируемым течением ($p=0,038$), аллергическим ринитом со среднетяжелым персистирующим течением ($p=0,004$), а также атопическим дерматитом со среднетяжелым ($p=0,002$) и тяжелым течением.

Заключение: при определении степени тяжести АлЗ у детей, оценке эффективности их лечения и контроля факторов риска необходимо учитывать высокую вероятность паразитарной инвазии как коморбидного состояния.

Ключевые слова: коморбидность, дети, аллергические заболевания, паразитозы, частота, степень тяжести, уровень контроля.

Для цитирования: Файзуллина Р.М., Санникова А.В., Гафурова Р.Р. Паразитозы как коморбидное состояние у детей с аллергическими заболеваниями. РМЖ. 2020;2:24–27.

ABSTRACT

Parasitic diseases are comorbidities in children with allergic disorders

R.M. Fayzullina, A.V. Sannikova, R.R. Gafurova

Bashkir State Medical University, Ufa

Background: currently, high occurrence of allergic disorders as well as parasitic infections in children is reported. Parasitic diseases and allergic disorders which have common pathogenic mechanisms are comorbid conditions. Therefore, when assessing clinical course and the severity of allergic disorders in children, potential potentiating effects of parasitic invasions should be considered.

Aim: to determine the rate of parasitosis and their effect on the clinical course of allergic disorders in children.

Patients and Methods: 262 children with allergic disorders (i.e., atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, urticaria) were enrolled. All children underwent complex parasitic examination, i.e., the levels of specific IgA, IgM, and IgG, circulating immune complexes against parasitic antigens were measured (by ELISA), helminth eggs and/or *G. lamblia* cysts were identified by standard microscopy. Clinical manifestations of allergic disorders (clinical course, severity, prevalence, control) in children were evaluated depending on the presence of parasitosis.

Results: parasitic infections were diagnosed in 42.7% of children with allergic disorders. The most common parasitic invasions were lamblia-sis (65.2%), ascariasis (19.6%), opisthorchiasis (9.8%), and toxocariasis (0.9%). The rate of lamblia-sis was significantly higher in children with atopic dermatitis, allergic rhinitis, and asthma as well as in children younger than 12 years. Helminth infections were more common in children with urticaria. Mild and moderate controllable ($p=0.0012$) and uncontrollable ($p=0.038$) persistent asthma, moderate persistent allergic rhinitis ($p=0.004$), and moderate-to-severe atopic dermatitis ($p=0.002$) were more common in children with parasitosis.

Conclusion: high probability of comorbid parasitic invasions should be considered when assessing the severity of allergic disorders in children and treatment efficacy as well as controlling risk factors.

Keywords: comorbidity, children, allergic disorders, parasitosis, rate, severity, level of control.

For citation: Fayzullina R.M., Sannikova A.V., Gafurova R.R. Parasitic diseases are comorbidities in children with allergic disorders. RMJ. 2020;2:24–27.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время наблюдается рост числа аллергических заболеваний (АлЗ) во всем мире, что является серьезной проблемой для здравоохранения [1, 2]. Рас-

пространенность АлЗ в мире составляет 15–35%, в России — 17,5–30,0% [3, 4]. АлЗ относятся к мультифакторным заболеваниям [5, 6], важное значение в формировании которых имеют факторы окружающей среды, в т. ч. парази-

тозы [7, 8]. По данным ВОЗ (2017), более 4,5 млрд человек в мире заражены паразитами, 70% зараженных составляют дети [9]. В России за последнее десятилетие количество выявленных случаев инфекционных и паразитарных заболеваний увеличилось на 5 млн и в 2018 г. составило более 34 млн. Проблемы роста распространенности паразитарных заболеваний на территории Российской Федерации связаны со снижением точности их диагностики, уменьшением охвата и ослаблением профилактической работы. При этом сохраняются природные очаги паразитозов, происходит завоз возбудителей из эндемичных стран. Самыми распространенными и изученными заболеваниями в России являются аскаридоз, энтеробиоз и лямблиоз, которые встречаются повсеместно на всей территории страны [10, 11].

Имея в своей основе единые патогенетические механизмы развития, АлЗ и паразитарные инвазии рассматриваются как коморбидные состояния. Эволюционно комплекс реакций, характерных для АлЗ (эозинофилия крови, гиперпродукция IgE, синтез медиаторов тучными клетками, гиперсекреция слизи и т. д.), был предназначен для защиты организма хозяина от паразитов. Паразиты, их части, продукты жизнедеятельности являются аллергенами (антигенами), вызывают аллергизацию организма и подавление иммунного ответа, оказывают механическое, токсическое и сенсибилизирующее действие, что потенцирует развитие АлЗ [12–14]. Существует также молекулярное сходство антигенов паразитов и антигенов (аллергенов), поступающих в организм извне, что приводит к развитию неспецифической сенсибилизации у инвазированных пациентов. С другой стороны, если заражение паразитами происходит у ребенка с уже имеющимся АлЗ, то иммунная система оказывается не способной к формированию полноценного противопаразитарного ответа, что приводит к хроническому течению паразитоза, возникновению реинвазий и повторных инвазий.

Таким образом, высокая распространенность аллергических и паразитарных заболеваний у детей, общность патогенетических механизмов и потенцирующее действие паразитов на течение аллергического процесса определили актуальность данного исследования.

Цель исследования: установить частоту встречаемости паразитозов и их влияние на развитие аллергических заболеваний в детском возрасте.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 262 ребенка с АлЗ, проживающих в г. Уфе, — 159 (60,7%) мальчиков и 103 (39,3%) девочки. *Критерии включения* в исследование: возраст от 1 года до 18 лет, наличие АлЗ, добровольное информированное согласие родителей/опекунов на обследование.

Диагноз АлЗ (бронхиальная астма, БА; аллергический ринит, АР; атопический дерматит, АД; крапивница) устанавливался в соответствии с Международной статистической классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), с учетом «Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению аллергических заболеваний». Степень тяжести АлЗ и уровень контроля устанавливали в соответствии с общепринятыми классификациями. Группу исследования из 262 детей составили: 85 детей с АР, 75 — с БА, 70 — с АД и 32 — с острой крапивницей (ОК).

Диагностика паразитарной инвазии у детей осуществлялась с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), а также стандартных микроскопических методов для следующих заболеваний: энтеробиоз, аскаридоз, токсокароз, описторхоз, трихинеллез, токсоплазмоз, эхинококкоз, клонорхоз, лямблиоз. В качестве скринингового метода использовали ИФА, окончательный диагноз паразитарной инвазии устанавливался после положительного результата трехкратного микроскопического исследования.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 6.0. Количественные данные оценивали с помощью критерия Манна — Уитни, качественные переменные — при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Полученные результаты оценивались как статистически значимые при $p > 0,05$ (95-й уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного нами исследования было установлено, что паразитарная инвазия выявляется с высокой частотой у детей с АлЗ (42,7%).

Среди паразитозов у детей с АлЗ наиболее частым был лямблиоз — 65,2% (рис. 1). Среди сочетанных инвазий наиболее часто встречались аскаридоз+лямблиоз (60% пациентов). Результаты обследования на энтеробиоз, токсоплазмоз, трихинеллез, эхинококкоз не дали положительных результатов.

Паразитарная инвазия чаще выявлялась у мальчиков — 58,04%, частота паразитарной инвазии среди девочек — 41,96%. Несколько чаще у мальчиков, чем у девочек, был диагностирован лямблиоз (70,81 и 57,53% соответственно). Девочки чаще, чем мальчики, страдали гельминтозами (36,12 и 26,13% соответственно) и сочетанной паразитарной инвазией (6,43 и 3,11% соответственно).

Наиболее часто паразитозами страдали дети от 1 года до 3 лет, а также старше 8 лет (более 45%). Самый низкий уровень инвазированности определялся у детей 4–7-летнего возраста (33,71%). Доля лямблиоза в структуре паразитозов у детей от 1 года до 9 лет достигала 90%. Среди пациентов 13–18 лет, напротив, преобладали гельминтозы (аскаридоз, описторхоз, токсокароз) — 77,31% (рис. 2).

В нашем исследовании паразитарная инвазия была выявлена у 68,84% детей с ОК, более чем у 40% пациентов



Рис. 1. Структура паразитозов в общей группе детей с аллергическими заболеваниями

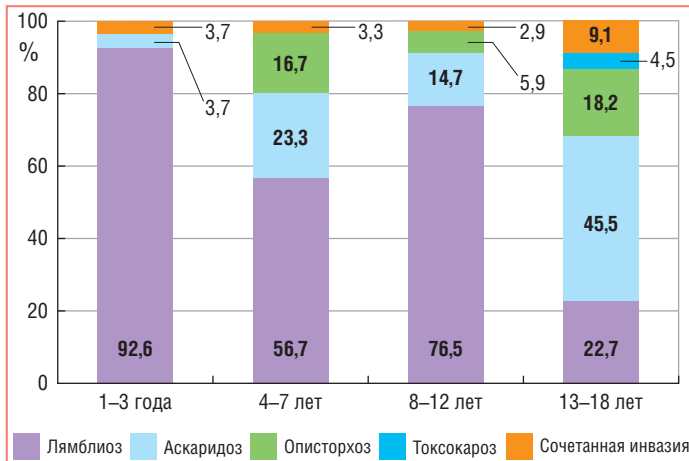


Рис. 2. Структура паразитов у детей в разных возрастных группах

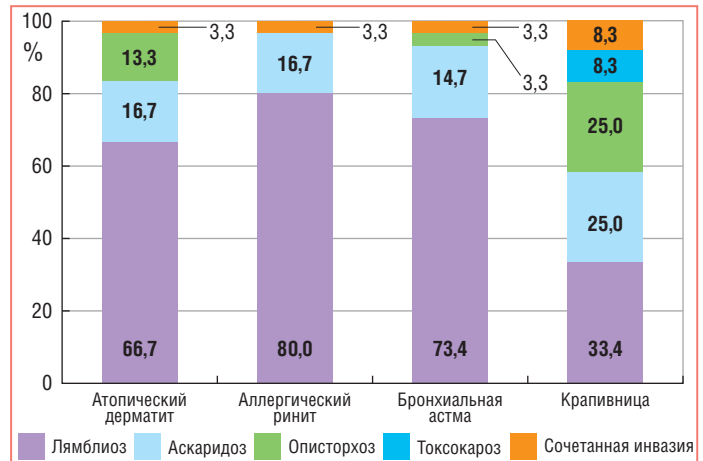


Рис. 3. Структура паразитов у детей в зависимости от нозологической формы аллергического заболевания

с АтД, АР и БА. Среди детей с хроническими АлЗ наиболее часто определялся лямблиоз — 66–80% в зависимости от нозологии (рис. 3). У пациентов с ОК гельминтозы составили более 50%, лямблиоз — 33,41%, сочетанная инвазия — 8,33%. Полученные данные могут свидетельствовать о преобладании роли лямблиоза в патогенезе хронических АлЗ, а гельминтозов — в развитии ОК у детей.

Всем пациентам с выявленной паразитарной инвазией была проведена эрадикационная терапия, включающая антипаразитарные, желчегонные препараты, энтеросорбент, пре- и пробиотики, по показаниям и в соответствии с кратностью приема и длительностью курса лечения, указанными в инструкциях по применению препаратов. Выбор противопаразитарного препарата осуществлялся в зависимости от вида паразита. При этом все родители/опекуны подписали добровольное информированное согласие на лечение ребенка. В качестве энтеросорбента был выбран «Жидкий уголь для детей» — комплекс с пектином природного происхождения, зарегистрированный в Российской Федерации как биологически активная добавка к пище (АО «Аквигон»). «Жидкий уголь для детей» состоит из натурального яблочного пектина, пребиотика инулина и экстракта семян фенхеля и оказывает, таким образом, комплексное действие на желудочно-кишечный тракт ребенка. Преимуществом комплекса «Жидкий уголь для детей» является форма выпуска в виде порошка, который необходимо растворить в воде перед приемом. Раствор имеет консистенцию геля, мягко обволакивает стенки желудка и кишечника и полностью исключает их механическое повреждение, что очень важно при лечении детей, особенно раннего возраста. Терапию все пациенты перенесли без каких-либо нежелательных явлений.

Изучение клинической картины АлЗ показало особенности течения АтД, АР и БА у детей, инвазированных паразитами.

Так, у детей без паразитоза достоверно чаще регистрировалась легкая интермиттирующая БА, у пациентов с БА и паразитарной инвазией — персистирующая БА легкой и средней степени тяжести (рис. 4). При этом у всех пациентов была диагностирована атопическая форма заболевания.

Отсутствие контроля над заболеванием отмечалось у 66,72% детей с сочетанием БА и паразитарной инвазии и у 28,6% без паразитоза ($p=0,0012$), частично контролируемая БА установлена у 57,11 и 33,33% пациентов соот-

ветственно ($p=0,038$). При этом, несмотря на адекватный объем базисной противовоспалительной терапии у детей с БА при наличии паразитозов, контроля над БА не было достигнуто.

У всех детей с АР преобладало круглогодичное течение заболевания независимо от наличия или отсутствия паразитоза (61,83 и 76,74%, $p>0,05$). Интермиттирующее течение установлено у 7,31% пациентов без инвазии и не выявлено ни у одного ребенка с паразитарной инвазией. Персистирующее течение АР легкой степени отмечалось у 67,21% неинвазированных больных и у 43,33% инвазированных ($p=0,032$), средней степени тяжести — у 25,52 и 56,71% соответственно ($p=0,004$).

Среди всех больных АтД преобладала детская форма заболевания независимо от наличия или отсутствия инвазии (73,3 и 57,5%, $p>0,05$). Младенческая стадия АтД отмечалась у 30,02 и 20,02% ($p=0,343$), подростковая стадия — у 12,51 и 6,73%, ($p=0,421$) неинвазированных и инвазированных детей соответственно. По распространенности патологического процесса ограниченная форма АтД наблюдалась у 25,01 и 20,02% ($p=0,622$), распространенная — у 72,52 и 76,73% ($p=0,693$); диффузная — у 2,51 и 3,33% ($p=0,836$) неинвазированных и инвазированных пациентов соответственно, что не имело достоверных статистических различий. Степень тяжести патологического процесса напрямую зависела от наличия паразитоза: у пациентов с паразитарной инвазией наблюдалось более тяжелое течение АтД

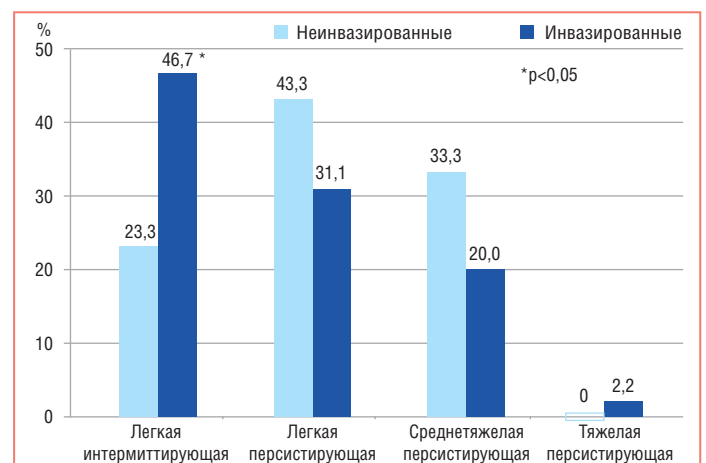


Рис. 4. Степень тяжести бронхиальной астмы у детей исследуемой группы

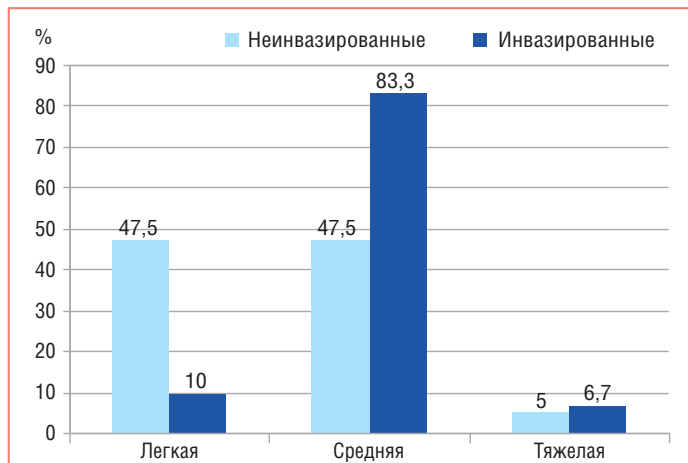


Рис. 5. Степень тяжести атопического дерматита у исследуемых детей с паразитозом и без паразитоза

с частыми обострениями ($p=0,002$), у неинвазированных пациентов преобладала легкая степень тяжести АД (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с АлЗ наблюдается высокая частота паразитарных инвазий (42,7%), в структуре которых отмечается наибольшая доля лямблиоза (более 50%) при всех нозологических формах АлЗ и в возрастных подгруппах до 12 лет. Полученные в проведенном исследовании данные могут свидетельство-

вать о преобладании роли лямблиоза в патогенезе хронических АлЗ, а гельминтозов — в развитии ОК у детей.

Следует отметить, что паразитарная инвазия выявляется с одинаковой частотой у детей с АтД, АР, БА и, являясь коморбидным состоянием, способствует утяжелению аллергического процесса, персистирующему течению, снижению уровня контроля над заболеванием. При проведении антипаразитарной эрадикационной терапии в качестве энтеросорбента можно рекомендовать применение «Жидкого угля для детей», обладающего хорошей переносимостью и отсутствием нежелательных явлений. Результаты данного исследования необходимо учитывать при оценке степени тяжести АлЗ у детей, эффективности их лечения и контроле факторов риска.

Благодарность

Компания АО «Аквион» поддерживала техническую редакцию настоящей публикации.

Литература

1. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России; 2010–2011. [Namazova-Baranova L.S. Allergy in children: from theory to practice. M.: Association of Pediatricians of Russia; 2010–2011 (in Russ.).]
2. Лопатин А.С., Чучуева Н.Д. Эпидемиология аллергического ринита в России и в мире. Российский аллергологический журнал. 2013;2:3–11. [Lopatin A.S., Chuchueva N.D. Epidemiology of allergic rhinitis in Russia and in the world. Russian Allergy Journal. 2013;2:3–11 (in Russ.).]
3. Балаболкин И.И. Актуальные проблемы аллергологии детского возраста на современном этапе. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012;3:69–75. [Balabolkin I.I. Actual problems of children's allergology at the present stage. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2012;3:69–75 (in Russ.).]

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Организаторы:



19/05/20 09:00 – 18:00

ХІХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ

**СОВРЕМЕННЫЕ
ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ**

ТОЛЬКО ОНЛАЙН

Участие для слушателей бесплатное

Конференция соответствует требованиям для НМО
(6 образовательных кредитов)

Научные руководители:

Захарова Ирина Николаевна

д.м.н., профессор, заслуженный врач России, зав. кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Заплатников Андрей Леонидович

д.м.н., профессор, зав. кафедрой неонатологии, профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Сычев Дмитрий Алексеевич

д.м.н., член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Османов Исмаил Магомедович

д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный педиатр г. Москвы, главный нефролог г. Москвы, главный врач ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ

Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для детей

К.м.н. С.В. Николаева¹, д.м.н. Д.В. Усенко¹, Е.К. Шушакова¹, О.А. Савватеева²,
член-корр. РАН А.В. Горелов^{1,2}

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), к которым относятся омега-3 жирные кислоты (омега-3 ПНЖК), незаменимы для нормального функционирования организма. Важность значения омега-3 ПНЖК для человеческого организма обусловлена тем, что они являются ключевыми структурными компонентами всех клеточных мембран, составляя основу их фосфолипидного слоя и влияя на их текучесть. Это позволяет поддерживать адекватное функционирование в активном состоянии встроенных в мембрану ферментов, правильную конформацию клеточных рецепторов и, как следствие, реализовывать биологические эффекты омега-3 ПНЖК: иммунорегулирующий, гипохолестеринемический, гипотриглицеридемический, антиатерогенный, антитромбогенный, вазодилатирующий (гипотензивный), противовоспалительный, антиаритмический, кардиопротективный. Основными источниками омега-3 ПНЖК являются льняное масло и жир холодноводных рыб, но ввиду специфичности источников питания наблюдается недостаточное потребление омега-3 ПНЖК с продуктами питания. Перспективным считается использование дополнительной дотации омега-3 ПНЖК.

Ключевые слова: иммунитет, ненасыщенные жирные кислоты, омега-3 жирные кислоты, развитие ребенка, рыбий жир.

Для цитирования: Николаева С.В., Усенко Д.В., Шушакова Е.К. и др. Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для детей. РМЖ. 2020;2:28–32.

ABSTRACT

Omega-3 polyunsaturated fatty acids value for children

S.V. Nikolaieva¹, D.V. Usenko¹, E.K. Shushakova¹, O.A. Savvateieva², A.V. Gorelov^{1,2}

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

²Sechenov University, Moscow

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs), which include omega-3 fatty acids (omega-3 PUFAs) are essential for the normal functioning of the body. The importance of omega-3 PUFAs for the human body is because they are the key structural components of all cell membranes, forming the basis of their phospholipid layer and affecting their flow property. This allows to maintain adequate functioning of enzymes embedded in the membrane in the active state, the correct conformation of cell receptors and, as a result, to implement the biological effects of omega-3 PUFAs: immunoregulatory, hypocholesterolemic, hypotriglyceridemic, antiatherogenic, anti-thrombogenic, vasodilating (hypotensive), anti-inflammatory, antiarrhythmic, cardioprotective. The main sources of omega-3 PUFAs are flaxseed oil and cold-water fish oil. However, due to the specificity of nutrition sources, there is insufficient consumption of omega-3 PUFAs with food. The use of the additional omega-3 PUFAs is considered promising.

Keywords: immunity, unsaturated fatty acids, omega-3 fatty acids, child development, fish oil.

For citation: Nikolaieva S.V., Usenko D.V., Shushakova E.K. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids value for children. RMJ. 2020;2:28–32.

ВВЕДЕНИЕ

Ненасыщенные жирные кислоты — это жирные кислоты, содержащие одну (и более) двойную связь между углеродными атомами. Они делятся на мононенасыщенные (моноеновые, от epic — двойная связь), содержащие одну двойную связь (олеиновая кислота, эруковая кислота и др.), и полиненасыщенные (полиеновые), содержащие в своей молекуле две и более двойных связей (линолевая кислота, альфа-линоленовая кислота (АЛК), арахидоновая кислота, эйкозапентаеновая кислота (ЭПК), докозагексаеновая кислота (ДГК) и др.) [1]. Кислоты различаются по своим физико-химическим свойствам, физиологическим эффектам, пищевым источникам и значению в питании.

Всего существует 11 разных видов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), самые распространенные из них — ЭПК, ДГК и АЛК. Главные источники ЭПК и ДГК — рыба жирных сортов, а АЛК присутствует в основном в продуктах растительного происхождения (лен, кунжут, семена чиа). Важно отметить, что АЛК не может заменить ЭПК и, особенно, ДГК в рационе [2], процент конвертации в человеческом организме АЛК в ЭПК и ДГК весьма низкий. Абсолютно незаменимыми для нормального функционирования организма являются ЭПК и ДГК, относящиеся к семейству омега-3.

Важная роль омега-3 ПНЖК для человеческого организма обусловлена тем, что они являются ключевыми

структурными компонентами всех клеточных мембран, составляя основу их фосфолипидного слоя. Встраивание омега-3 ПНЖК в состав фосфолипидов мембранных клеток уменьшает текучесть биомембран, что позволяет поддерживать адекватное функционирование в активном состоянии встроенных в мембрану ферментов, дает возможность поддерживать правильную конформацию клеточных рецепторов и, как следствие, реализовывать разнообразные биологические эффекты омега-3 ПНЖК: гипохолестеринемический, гипотриглицеридемический, антиатерогенный, антитромбогенный, вазодилатирующий (гипотензивный), противовоспалительный, антиаритмический, кардиопротективный [3–7].

Для педиатрической практики важны следующие функции омега-3 ПНЖК [8]:

- ♦ поддерживают здоровое развитие головного мозга и нервной системы, способствуют развитию когнитивных функций: памяти, логического мышления, концентрации внимания;
- ♦ оптимизируют иммунные функции организма;
- ♦ способствуют нормальному функционированию сердечно-сосудистой системы;
- ♦ поддерживают здоровье суставов;
- ♦ улучшают настроение, уменьшают чувство тревоги;
- ♦ необходимы для здоровья волос и кожи, закладки и развития зубов;
- ♦ ДГК содержится в большом количестве в сетчатке глаза и является ключевым структурным элементом мембран клеток, что делает ее незаменимой для нормального функционирования органа зрения.

Роль омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в иммунных процессах

Известно, что омега-3 ПНЖК входят в состав мембран всех иммунокомпетентных клеток и способны влиять на текучесть клеточных мембран, строение иммунологических синапсов, рецепторную активность, что определяет их иммунорегуляторные свойства. Прежде всего, изменение активности актинового цитоскелета клетки сопровождается снижением фагоцитоза микроорганизмов макрофагами и антигенпредставляющими клетками (АПК), образованием фаголизосом и уменьшением активности макрофагов. Кроме того, во время клеточных взаимодействий происходит ингибирование кластеризации поверхностных белков, которые участвуют в многочисленных процессах, таких как созревание и миграция дендритных клеток, пролиферация Т-клеток, а также активация Т-хелперов Th17 через снижение связывания антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса на АПК и Т-клетках. Омега-3 ПНЖК также уменьшают клеточно-опосредованную цитотоксичность и активность НК-клеток, не влияя на Th2 и дифференцировку Т-регуляторных клеток (Treg). Омега-3 ПНЖК способны также влиять на активацию В-клеток. Кроме того, омега-3 ПНЖК способны индуцировать продукцию эйкозаноидов и резолвинов, которые синтезируются в простагландины, лейкотриены и тромбоксаны (двумя основными классами ферментов: циклооксигеназами (продуцируют простагландины — PG) и липоксигеназами (продуцируют лейкотриены и липоксигены)), участвующие в противовоспалительных реакциях. Омега-3 ПНЖК снижают синтез провоспалительных эйкозаноидов, полученных из арахидоновой кислоты (PGE2, PGI2, PGF2 α ,

лейкотриен (LT) B4), тем самым способствуя уменьшению эндотелиальной проницаемости и хемотаксиса лейкоцитов, а также продукции эйкозаноидов PGE3 и LT5. Важно отметить, что эйкозаноиды, происходящие из омега-3 ПНЖК, препятствуют действию провоспалительных эйкозаноидов или имеют аналогичное, но намного менее сильное действие. Липоксигены являются производными от арахидоновой кислоты (относящейся к семейству омега-6 ПНЖК), а резолвины — производными от ЭПК и ДГК. Эти молекулы участвуют в разрешении воспаления путем уменьшения хемотаксиса и активации нейтрофилов, увеличении апоптоза нейтрофилов, а также стимулировании альтернативной активации макрофагов. Резолвины оказывают выраженное терапевтическое действие в отношении некоторых бактериальных и вирусных инфекций: вируса гриппа А, периодонтита, вызванного *Porphyromonas gingivalis*, вируса простого герпеса. ЭПК и ДГК могут влиять на взаимодействие микроорганизмов и клеток: после включения в клеточные мембраны эти кислоты ингибируют образование кластеров Toll-подобных рецепторов (TLR), связываются со своими микробными компонентами и ингибируют сигнальные пути, ведущие к активации ядерного фактора каппа В (NF- κ B). В определенной степени влияние омега-3 ПНЖК на врожденный и адаптивный иммунитет реализуется через модификацию кишечной микробиоты путем перекисного окисления омега-3 ПНЖК бактериальной каталазой и ферментов супероксиддисмутазы, что приводит к выработке токсичных для микроорганизмов антибактериальных субстанций, демонстрируя прямую антибактериальную активность. В исследованиях продемонстрирована прямая антимикробная активность минимальных концентраций омега-3 ПНЖК на рост некоторых патогенных бактерий [9–13]. Еще одним механизмом возможного влияния омега-3 ПНЖК на иммунный ответ является изменение экспрессии генов, которое, по-видимому, связано с их влиянием на факторы транскрипции PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors — рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами). Активация PPARs может ингибировать активность макрофагов и продукцию фактора некроза опухоли, интерлейкинов IL-1 и IL-6, а также активность NO-синтазы [14]. Все вышеперечисленные механизмы омега-3 ПНЖК определяют их способность влиять на иммунный ответ. Клинические исследования влияния омега-3 ПНЖК на иммунитет показали, что включение в рацион дошкольников рыбьего жира, содержащего преимущественно омега-3 ПНЖК, способствует снижению частоты заболеваемости ОРВИ, а также повышению концентрации иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG в крови [15].

Участие омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в развитии нервной системы

Адекватное поступление омега-3 ПНЖК актуально для всех возрастов, но наиболее важно для детей в ранний период развития, так как омега-3 ПНЖК (в частности, ДГК) встраиваются в мембраны клеток коры головного мозга, повышают активность связанных с мембраной ферментов и мембранных рецепторов, влияют на электрофизиологические свойства мембран. Соответственно, омега-3 ПНЖК участвуют в таких процессах, как нейрогенез, синаптоге-

нез, миграция нейронов, миелинизация нервных волокон, обеспечивают нормальное развитие сенсорных, моторных, поведенческих функций.

Развитие нервной системы и когнитивные способности улучшаются благодаря ранней дотации омега-3 ПНЖК с грудным молоком или обогащенными смесями. У девочек, рожденных ранее 33 нед. гестации, дополнительный прием ДГК улучшал показатели индекса психического развития Бейли (Bayley Scales of Infant Development), который позволяет оценить когнитивные функции, психомоторное развитие, моторные навыки, эмоции, разговорную речь, поведение и др. через 18 мес. [16]. У детей в возрасте 2,5 года, получавших дополнительно омега-3 ПНЖК в раннем младенческом возрасте, выявлена лучшая координация глаз и рук по шкале умственного развития Гриффитса [17]. C.L. Jensen et al. выявили значительные различия в психомоторном развитии и длительности внимания у детей в возрасте 30 мес. и 5 лет, которые получали с молоком матери большее количество ДГК [18, 19]. У детей, получавших материнское молоко, содержащее более высокий уровень омега-3 ПНЖК, реже отмечались отрицательные аффективные состояния, связанные с риском интернализированных расстройств, в старшем возрасте [20]. Дефицит омега-3 ПНЖК способствует развитию синдрома дефицита внимания и гиперактивности [21, 22], а увеличение потребления омега-3 ПНЖК позитивно влияет на успеваемость в школе [23].

Результаты проведенных исследований показали, что дети, рожденные от матерей, которые получали во время беременности омега-3 ПНЖК, в возрасте 4 мес. демонстрировали лучшие показатели остроты зрения [24]. Причем эти показатели, как установили C.L. Jensen et al., могут сохраняться на срок до 4 лет [25]. В подростковом возрасте потребление омега-3 ПНЖК связано с увеличением среднего артериального калибра сетчатки, что является полезным структурным изменением и связано с более низким риском сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в старшем возрасте [26].

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ И РАЦИОН

Современный взгляд на питание детей раннего возраста подразумевает исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 мес. жизни ребенка. Материнское молоко, как правило, является единственным источником питательных веществ, включая витамины и микроэлементы, причем в доступной для организма форме, и обеспечивает ребенка необходимым количеством энергии. Поскольку омега-3 ПНЖК не синтезируются человеческим организмом и попадают в него только с пищей, они обязательно должны присутствовать в ежедневном рационе. Дети до 1 года получают омега-3 ПНЖК с материнским молоком, в котором всегда присутствуют омега-3 ПНЖК, причем их количество зависит от диеты матери. Для детей старше 1 года адекватное поступление омега-3 ПНЖК возможно из детских смесей или специализированных продуктов питания. Отлучение от груди приводит к резкому переходу от адекватного потребления жиров во время грудного вскармливания к значительному снижению их потребления. Для детей старшего возраста и взрослых основными пищевыми

Таблица 1. Основные источники незаменимых омега-3 ПНЖК

Продукты	Омега-3 ПНЖК, г / 100 г	ДГК, г / 100 г	ЭПК, г / 100 г
Сардина	2,5	1,6	0,9
Дикий лосось	1,6	0,7	0,9
Дикая форель	0,6	0,5	0,1
Тушка трески	0,3	0,2	0,1
Креветки	0,5	0,2	0,3
Рыбий жир из печени трески	18,5	9,5	9,0

источниками омега-3 ПНЖК являются льняное масло и жир холодноводных рыб (табл. 1) [27]. Высококонцентрированным источником омега-3 ПНЖК является печень рыбы, которая используется для производства. Так, рыбий жир, изготовленный из печени трески, содержит 18,5 г омега-3 ПНЖК в 100 г продукта, в то время как рыбный жир, произведенный из тушки рыбы, — всего 0,3 г. Также следует учитывать место обитания рыб, способ производства и очистки.

Ввиду специфичности источников питания в мире наблюдается недостаточное потребление продуктов, содержащих омега-3 ПНЖК [28, 29], вследствие чего возникает дефицит этих кислот. Жители России постоянно испытывают дефицит омега-3 ПНЖК в рационе питания. Выявлена крайне высокая распространенность дефицита омега-3 ПНЖК во всех возрастных группах, при этом наиболее тяжелый дефицит отмечен у детей и подростков в возрасте до 18 лет. 47,4% подростков имеют метаболические и гипоксические нарушения, обусловленные дефицитом омега-3 ПНЖК, и находятся в группе риска по возникновению заболеваний, связанных с нарушением обмена веществ и репродуктивных нарушений (бесплодие, прерывание беременности, пороки развития плода) [30].

Перспективным считается использование дополнительной дотации омега-3 ПНЖК. С этой целью разработана биологически активная добавка к пище — «Рыбий жир Меллер» (Норвегия), который представляет собой комбинацию омега-3 ПНЖК и витаминов (А, Е и D), усиливающих положительные эффекты омега-3 ПНЖК. Витамин D необходим для укрепления иммунитета и здорового развития костной и мышечной системы, витамины А и Е повышают сопротивляемость инфекциям, улучшают состояние кожи, зрения и способствуют усвоению друг друга. «Рыбий жир Меллер» (5 мл) содержит омега-3 ПНЖК (ДГК — 600 мг и ЭПК — 400 мг), витамина D — 10 мкг (400 МЕ), витамина А — 250 мкг, витамина Е — 3 мг. «Рыбий жир Меллер» можно принимать детям в возрасте от 4 лет и старше в качестве дополнительного источника омега-3 ПНЖК и витаминов, необходимых для растущего организма. Для производства «Рыбьего жира Меллер» используется печень дикой арктической трески из Норвегии. Этот регион известен своими чистыми холодными водами с минимальным уровнем загрязнения и большим количеством планктона. Современные технологии производства и очистки обеспечивают высокое качество и приятный вкус.



The Original
MÖLLER'S
рыбий жир из Норвегии



**Высокое содержание Омега-3
жирных кислот и витамина Д***

**ДЕТЯМ НРАВИТСЯ ВКУС,
РОДИТЕЛЯМ КАЧЕСТВО!**



* 60% от адекватного уровня потребления.

1. Г.А. Каркашадзе. Л.С. Педиатрическая фармакология /2017/ ТОМ 14/ № 1. 2. Connor W, Am J Clin Nutr 2000;71(suppl):1715-55. 3. Danielle Swanson, Robert Block, Shaker A. Mousa, Adv. Nutr. 3:1-7, 2012. 4. Michael F Hollick. Am J Clin Nutr 2004;80 (suppl):1678S- 88S. 5. M.B. Raeder et al. / Journal of Affective Disorders 101 (2007) 245-249

Организация, принимающая претензии потребителей в РФ: ООО «Дельта Медикал» 123001, г. Москва, Трёхпрудный пер., д. 4 стр. 1, тел. +7(495) 981 53 54,

delta-medical.ru

Адрес производителя: Оркля Хелс А/С, Норвегия Peter Mollers vei 13, 0585, Oslo

Orkla **Delta Medical**

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



Рис. 1. Положительные эффекты омега-3 ПНЖК

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, омега-3 ПНЖК являются важнейшим эссенциальным компонентом, участвующим в жизнедеятельности организма (рис. 1) и необходимым для полноценного развития ребенка и укрепления иммунитета. Многочисленные исследования говорят о недостаточном потреблении ПНЖК в различных возрастных группах. Соответственно, необходима коррекция обеспеченности ими детей за счет обогащения продуктов питания или дополнительного введения препаратов, содержащих ПНЖК семейства омега-3.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию АО «Дельта Медикел Промоушнз АГ» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Литература

1. Детское питание: Руководство для врачей. Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. [Baby food: a guide for doctors. Edited By V.A. Tutelyan, I. Ya. Kon. M.: Medical information Agency; 2013 (in Russ.).]
2. Arterburn L.M., Hall E.B., Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(6 Suppl):1467S–1476S. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1467S.
3. Shimokawa H. Beneficial effects of eicosapentaenoic acid on endothelial vasodilator functions in animals and humans. In: Hamazaki T., Okuyama H., eds. *Fatty Acids and Lipids — New Findings, World Review of Nutrition and Diets.* 2001;88:100–108.
4. Макарова С.Г., Вишнева Е.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты классов ω -3 и ω -6 как эссенциальный нутриент в разные периоды детства. *Педиатрическая фармакология.* 2013;10(4):80–88. [Makarova S.G., Vishneva E.A. Long-Chain Polyunsaturated ω -3 and ω -6 Fatty Acids as Essential Nutrients in Different Periods of Childhood. *Pediatric pharmacology.* 2013;10(4):80–88 (in Russ.).]
5. Innis S.M. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J. Nutr.* 2007;137(4):855–859.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Перспективы использования стандартизированных форм омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в неврологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012;112(1):101–105. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Kalacheva A.G. et al. The perspective lines of using standardized forms of omega-3 polyunsaturated fatty acids in neurology. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2012;112(1):101–105 (in Russ.).]
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Егорова Е.Ю. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и когнитивное развитие детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2011;1:66–72. [Gromova O.A., Torshin I. Yu., Yegorova Ye.Yu. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive development of children. *Questions of modern pediatrics.* 2011;1:66–72 (in Russ.).]
8. Swanson D., Block R., Mousa S.A. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.* 2012;3:1–7. DOI: 10.3945/an.111.000893.

9. Svahn S.L., Ulleryd M.A., Grahne L. et al. Dietary Omega-3 Fatty Acids Increase Survival and Decrease Bacterial Load in Mice Subjected to Staphylococcus aureus-Induced Sepsis. *Infect Immun.* 2016;84(4):1205–1213. DOI: 10.1128/IAI.01391-15.
10. Gutiérrez S., Svahn S.L., Johansson M.E. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5028. DOI: 10.3390/ijms20205028.
11. Husson M.O., Ley D., Portal C. et al. Modulation of host defence against bacterial and viral infections by omega-3 polyunsaturated fatty acids. *J Infect.* 2016;73(6):523–535. PMID:27746159.
12. Russel F.D., Burgin-Maunders C.S. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar Drugs.* 2012;10(11):2535–2559.
13. Oh S.F., Vickery T.W., Serhan Ch.N. Chiral Lipidomics of E-Series Resolvins: Aspirin and the Biosynthesis of Novel Mediators. *Biochim Biophys.* 2011;181(11):737–747.
14. Field C., Van Aerde J., Robinson L. et al. Effect of providing a formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids on immunity in full-term neonates. *Br J Nutrition.* 2008;99:91–99.
15. Коростелева М.М. Изучение влияния рыбьего жира — источника ω -3 полиненасыщенных жирных кислот на острую заболеваемость дошкольников: Материалы ежегодной конференции молодых ученых НИИ питания РАМН, 14 мая 2009 г. *Вопросы детской диетологии.* 2009;7(4):61–62. [Korosteleva M.M. Study of the effect of fish oil — a source of ω -3 polyunsaturated fatty acids on the acute incidence of preschool children. Materials of the annual conference of young scientists of the research Institute of nutrition of the Russian Academy of Sciences (may 14, 2009). *Issues of children's dietetics.* 2009;7(4):61–62 (in Russ.).]
16. Makrides M., Gibson R.A., McPhee A.J. et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;301(2):175–182. DOI: 10.1001/jama.2008.945.
17. Dunstan J.A., Simmer K., Dixon G. et al. Cognitive assessment of children at age 2 (1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93: F45–F50.
18. Jensen C.L., Voigt R.G., Prager T.C. et al. Effects of maternal docosahexaenoic acid intake on visual function and neurodevelopment in breastfed term infants. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:125–132.
19. Jensen C.L., Voigt R.G., Llorente A.M. et al. Effects of early maternal docosahexaenoic acid intake on neuropsychological status and visual acuity at five years of age of breastfed term infants. *J Pediatr.* 2010;157:900–905.
20. Hahn-Holbrook J., Fish A., Glynn L.M. Human Milk Omega-3 Fatty Acid Composition is Associated with Infant Temperament. *Nutrients.* 2019;11(12): pii: E2964. DOI: 10.3390/nu11122964.
21. Colter A.L., Cutler C., Meckling K.A. Fatty acid status and behavioural symptoms of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents: a case-control study. *Nutr. J.* 2008;7(1):8–10.
22. Spahis S., Vanasse M., Belanger S.A. et al. Lipid profile, fatty acid composition and pro- and anti-oxidant status in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty. Acids.* 2008;79(1–2):47–53.
23. Lehner A., Staub K., Aldakak L. et al. Fish consumption is associated with school performance in children in a non-linear way: Results from the German cohort study KIGGS. *Evol Med Public Health.* 2019;2020(1):2–11. DOI: 10.1093/emph/eoz038. eCollection 2020.
24. Smithers L.G., Gibson R.A., Makrides M. Maternal supplementation with docosahexaenoic acid during pregnancy does not affect early visual development in the infant: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:1293–1299.
25. Jensen C.L., Voigt R.G., Llorente A.M. et al. Effects of early maternal docosahexaenoic acid intake on neuropsychological status and visual acuity at five years of age of breastfed term infants. *J Pediatr.* 2010;157(6):900–905. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.06.006.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Лечение хронического риносинусита: фактические данные

К.м.н. С.В. Николаева¹, д.м.н. Д.В. Усенко¹, член-корр. РАН А.В. Горелов^{1,2}

¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Хронический риносинусит (ХР) — одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. ХР является серьезной проблемой для здоровья, оказывая негативное влияние на качество жизни пациентов из-за ухудшения их самочувствия и ограничения повседневной активности. В настоящее время доказано, что в норме в здоровых синусах присутствуют различные бактерии. Уменьшение бактериального разнообразия коррелирует с тяжестью заболевания ХР. На присутствие и процент этих микроорганизмов могут влиять предыдущий прием антибиотиков, вакцинации, наличие/отсутствие нормальной микрофлоры, способной влиять на рост патогенных микроорганизмов, локализация воспалительного процесса (верхнечелюстная, решетчатая или лобная пазухи). Особое внимание в последнее время уделяется способности микроорганизмов формировать биопленки. У пациентов с ХР наличие биопленок провоцирует более тяжелое и длительное течение заболевания. В настоящее время лечение ХР включает медикаментозную терапию (главным образом антибиотики, ирригационную терапию с солевыми растворами или кортикостероиды) и хирургическое лечение. При этом гарантированных методов, направленных на достижение стойкой ремиссии или выздоровление пациента, не существует. Целесообразно ограничение назначения антибактериальной терапии в пользу эффективных методов лечения ХР, воздействующих на биопленки, поскольку именно они обуславливают персистенцию основных патогенных бактерий, снижая эффективность медикаментозной санации очага инфекции при ХР.

Ключевые слова: хронический риносинусит, полость носа, микроорганизмы, биопленки, медикаментозная терапия, гипертонический раствор.

Для цитирования: Николаева С.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. Лечение хронического риносинусита: фактические данные. РМЖ. 2020;2:33–36.

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis treatment: actual data

S.V. Nikolaieva¹, D.V. Usenko¹, A.V. Gorelov^{1,2}

¹Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

²Sechenov University, Moscow

Chronic rhinosinusitis (CR) is one of the most common upper respiratory tract infections. CR is a serious health problem, harming the patients' life quality due to the deterioration of their well-being and restrictions on daily activity. At present, it has been proven that normally there are various bacteria in healthy sinuses. A decrease in bacterial diversity correlates with the CR severity. The presence and percentage of these microorganisms may be affected by previous antibiotic therapy, vaccination, presence/absence of normal microbiota that can affect the pathogenic microorganisms growth, and inflammatory process localization (supramaxillary, ethmoidal, or frontal sinuses). Special attention has recently been paid to the ability of microorganisms to form biofilms. In patients with CR, the presence of biofilms provokes a more severe and prolonged disease course. Currently, CR treatment includes medication (mainly antibiotics, irrigation therapy with saline solutions or corticosteroids) and surgical treatment. At the same time, there are no guaranteed methods aimed at achieving stable remission or recovery of the patient. It is advisable to limit the use of antibacterial therapy in favor of effective therapy methods targeted at CR that affect biofilms, since it is the biofilms that cause the main pathogenic bacteria persistence, reducing the medicamentation efficacy of the infection focus in CR.

Keywords: chronic rhinosinusitis, nasal cavity, microorganisms, biofilms, medication, hypersaline solution.

For citation: Nikolaieva S.V., Usenko D.V., Gorelov A.V. Chronic rhinosinusitis treatment: actual data. RMJ. 2020;2:33–36.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Под хроническим риносинуситом (ХР) понимается воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, которое длится более 12 нед., характеризуется двумя или более симптомами, один из которых — заложенность носа/затруднение носового дыхания или

выделения из носа, лицевая боль или давление в области лица, уменьшение или потеря обоняния. ХР — одно из наиболее распространенных воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, которые затрагивают до 10,9–17,4% населения Европы и США [1–3]. По данным EPOS 2020 (The European Position Paper on

Rhinosinusitis and Nasal Polyps — Европейский позиционный документ по риносинуситу и назальным полипам), в среднем распространенность ХР составляет 15,5% [4]. В России, по данным разных авторов, ХР регистрируется в 5–15% случаев [5]. Широкий диапазон данных, по-видимому, может быть связан с дизайном исследования, возрастом пациентов, местом проведения исследования. ХР является серьезной проблемой для здоровья, оказывая негативное влияние на качество жизни пациентов из-за ухудшения их самочувствия и ограничения повседневной активности. Большие социально-экономические потери делают актуальной эту проблему и для системы здравоохранения государств. Так, ежегодные расходы на медицинское обслуживание при ХР превышают 22 млрд долл., что влечет за собой снижение производительности труда и является экономическим бременем для общества [6]. В настоящее время ХР считается многофакторным заболеванием, причинами которого могут быть изменения в микробиоте, дисбаланс иммунной системы, аллергены, токсины, генетическая предрасположенность. Благодаря совершенствованию методов диагностики (в частности, технологий секвенирования) в последние десятилетия стало понятно, что в возникновении и распространении воспаления при ХР не последнюю роль играют микроорганизмы.

НОСОВАЯ МИКРОБИОТА

В настоящее время доказано, что в норме в здоровых синусах присутствуют различные бактерии, в т.ч. анаэробные микроорганизмы [7]. Носовая микробиота здоровых лиц в основном состоит из представителей *Actinobacteria* (например, *Corynebacterium* и *Propionibacterium*), реже встречаются *Firmicutes* (например, *Staphylococcus*) и протеобактерии (например, *Enterobacter*). В настоящее время идентифицированы микроорганизмы, населяющие верхнечелюстную пазуху и средний носовой ход. Выявлено, что у пациентов с ХР видовой состав бактерий, присутствующих в пазухах, не отличается от такового у здоровых лиц [8], однако спектр возбудителей при ХР отличается меньшим разнообразием и характеризуется большим количеством либо анаэробов [9–11], либо аэробов [12]. Так, в многоцентровом исследовании О.А. Ivanchenko et al. выявили, что аэробы определялись чаще, чем анаэробы, как в полости носа (78,7% против 21,3%), так и в верхнечелюстной пазухе (55,2% против 44,8%). В них чаще встречались *Streptococcus spp.* (28,8%) и *Prevotella* (17,8%), тогда как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Staphylococcus aureus* были относительно редки (6,7%, 5,4% и 8,9% соответственно) [12]. В другом исследовании при ХР выявили *Streptococcus viridans*, *S. pneumoniae*, *Corynebacterium spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus parainfluenzae*. Количество *Propionibacterium* и *Porphyromonas* у пациентов с ХР было снижено [10]. Возраст также влияет на состав бактериальной флоры у пациентов с ХР — у пациентов старше 65 лет, по сравнению с пациентами моложе 40 лет, чаще встречается *Proteus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* [13]. В ряде исследований была предпринята попытка установить связь между конкретными бактериями и возникновением ХР. Данные исследований разнятся, однако большинство авторов наиболее часто при ХР выявляли *S. aureus* [14–17].

РОЛЬ БИОПЛЕНОК ПРИ ХР

Особое внимание в последние 2–3 десятилетия уделяется способности микроорганизмов формировать биопленки — сообщества, заключенные в собственную полимерную матрицу, образованную из полисахаридов, белков, нуклеиновых кислот и внеклеточной ДНК. Образование биопленок является защитным механизмом всех микроорганизмов, т.к. благодаря биопленкам они способны продуцировать такие факторы устойчивости, которые не продуцируют планктонные микроорганизмы. У микроорганизмов в составе биопленки наблюдается увеличение устойчивости к антимикробным препаратам — полисахаридный матрикс биопленки создает барьер для проникновения антибиотика. Кроме того, определенные виды бактерий обладают способностью обмениваться друг с другом некоторыми механизмами вирулентности. Выявлено, что на здоровой слизистой оболочке пазухи биопленки не присутствуют [18], но на слизистой оболочке пазухи у пациентов с ХР их можно выявить в 80% случаев [19]. Наиболее распространенным биопленкообразующим организмом является *S. aureus*, другие виды микроорганизмов (*P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) при ХР в составе биопленки встречаются реже и в меньшей степени оказывают патогенное воздействие [20].

Что касается течения болезни, то у пациентов с ХР наличие биопленок провоцирует более тяжелое и длительное течение заболевания. У таких пациентов хуже объективные данные при эндоскопии носа, им требуются дополнительные курсы антибиотикотерапии, имеется больший риск рецидива и отмечается худшее качество жизни [21–23].

Четкой связи между тяжестью течения ХР и микроорганизмами/микробиомом в настоящее время не установлено [24], однако есть данные о том, что присутствие на слизистой оболочке пазух *S. aureus* утяжеляет течение ХР [25].

ЛЕЧЕНИЕ ХР

Более тяжелое течение связанного с биопленками ХР побудило исследователей сосредоточиться на поиске эффективных методов лечения, направленных на разрушение биопленок. К сожалению, абсолютно эффективных терапевтических мер по лечению ХР с биопленками в настоящее время нет. Терапия ХР основана на длительном использовании интраназальных глюкокортикостероидных препаратов, ирригационной терапии (промывание полости носа физиологическим и другими солевыми растворами), а также применении антимикробных препаратов.

Нет единого мнения в отношении необходимости использования пероральных антибиотиков при ХР [26]. Короткие курсы антибиотиков целесообразно применять у пациентов с обострением ХР для улучшения состояния пациентов [27], при этом выбор антибиотика определяется культурой микроорганизмов [28]. Основу краткосрочной антимикробной терапии у пациентов с ХР составляют антибиотики, не относящиеся к группе макролидов (цефуроксим, офлоксацин, цефиксим, амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота) [29].

Вероятно, что антибиотики могут оказывать не только положительное, но и отрицательное влияние на ис-

ход ХР. Антибиотикотерапия может приводить к снижению видового разнообразия и увеличению численности *S. aureus* [30]. Изменение синоназального микробиома после применения антибиотиков может привести к ухудшению течения ХР и качества жизни пациентов [31]. Один курс пероральных антибиотиков изменяет состав желудочно-кишечной микробиоты на срок до 2 лет [32]. Пациенты, которые повторно используют антибиотики и которым повторно проводят операции на пазухах, имеют повышенный риск лекарственной устойчивости и хирургических осложнений [33]. Все это, особенно растущая устойчивость к антибиотикам, делает актуальным поиск эффективных методов лечения без применения антибактериальных средств.

Орошение полости носа гипертоническим солевым раствором играет важную роль в лечении ХР — оно облегчает симптоматику, уменьшает клинические проявления болезни и обладает низким риском развития побочных эффектов. Терапия гипертоническими растворами улучшает мукоцилиарный клиренс, уменьшает отек слизистой оболочки полости носа и пазух, что позитивным образом сказывается на самочувствии пациентов и уменьшает использование лекарств (антибиотиков, назальных спреев). Гипертонические растворы значительно лучше изотонических растворов способствуют облегчению симптомов — заложенности носа, ринореи, кашля и головной боли [34].

В последние десятилетия на основе морской воды разработана линейка средств Аквалор Актив: Аквалор Актив форте с гипертонической концентрацией соли 21 г/л и Аквалор Актив софт с изотонической концентрацией соли 9 г/л. Аквалор Актив благодаря добавлению в раствор морской воды углекислого газа (CO₂) способствует разрушению бактериальных биопленок, не нарушая биоценоз полости носа. Эффективность назального спрея Аквалор Актив в отношении биопленок продемонстрировали в исследовании *in vitro*. Подсчет числа бактериальных колоний (*S. aureus* ATCC 29213) чашечным методом показал, что при ежедневной обработке назальных спреем способно растворять 24-часовую зрелую биопленку, а также биопленку, сформировавшуюся за 4 дня. Более 98% бактериальных клеток в биопленке разрушались [35]. Уменьшение количества биопленок снижает бактериальную нагрузку на слизистую оболочку полости носа и повышает эффективность антибактериальных препаратов при их использовании. Соли, содержащиеся в морской воде, способствуют разжижению слизи, нормализации ее выработки в бокаловидных клетках слизистой оболочки, а также затрудняют образование и созревание новых биопленок. Ионы кальция и магния, содержащиеся в соли, значительно улучшают работу клеток мерцательного эпителия слизистой оболочки носа, способствуют нормализации реологических свойств слизи, усиливают резистентность к внедрению вирусов и бактерий. Йод и хлорид натрия обладают антисептическими свойствами, ионы цинка и селена создают условия для активации местного иммунитета слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. После промывания полости носа средством повышается терапевтическая эффективность лекарственных средств, наносимых на слизистую оболочку полости носа и околоносовых пазух. Аквалор Актив предназначен для удаления избыточной слизи, уменьшения выделений, увлажнения слизистой оболоч-

Когда промывания обычной морской водой недостаточно...

аквалор
АКТИВ



НОВИНКА

Природная морская вода,
обогащенная CO₂

Способствует разрушению бактериальных биопленок, являющихся причиной хронических заболеваний полости носа и околоносовых пазух^{1,2}

Снижает антибиотикорезистентность

Обладает антисептическими свойствами



aqualor.ru

STADA

CO₂ – углекислый газ, концентрация 0,4%

1. Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Бактериальные биопленки в оториноларингологии // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. – 2012. – № 1. – с. 6–9. 2. Инструкция по применению медицинского изделия Аквалор Актив софт/форте.

РЗН 2019/8903 от 12.09.2019, РЗН 2019/8855 от 18.09.2019. Информация предназначена исключительно для медицинских и фармацевтических работников. АО «НИЖФАРМ», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д.7. Реклама.

ки полости носа. Аквалор Актив применяется для профилактики и комплексного лечения острых и хронических риносинуситов, ринитов, аденоидитов, а также аллергических и вазомоторных ринитов у детей старше 2 лет и взрослых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты многочисленных исследований указывают на необходимость дифференцированного подхода к каждому пациенту с ХР. Учитывая полиэтиологичность этого заболевания, в каждом конкретном случае метод консервативного лечения выбирают индивидуально. Целесообразно ограничение назначения антибактериальной терапии в пользу эффективных методов лечения ХР, воздействующих на биопленки, поскольку именно они обуславливают персистенцию основных патогенных бактерий, снижая эффективность медикаментозной санации очага инфекции при ХР.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят ОАО «Нижфарм» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература

1. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015;14:Doc11.
2. Hamilos D.L. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:693–707.
3. DeConde A.S., Soler Z.M. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30:134–139.
4. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
5. Шамкина П.А., Кривопалов А.А., Рязанцев С.В. и др. Эпидемиология хронических риносинуситов. Современные проблемы науки и образования. 2019;3:188. [Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V. et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Modern problems of science and education*. 2019;3:188 (in Russ.).]
6. Smith K.A., Orlandi R.R., Rudmik L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Laryngoscope*. 2015;125:1547–1556.
7. Abou-Hamad W., Matar N., Elias M. Bacterial flora in normal adult maxillary sinuses. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:261–263.
8. Lal D., Keim P., Delisle J. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:561–569.
9. Hoggard M., Biswas K., Zoing M. et al. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:230–239.
10. Ramakrishnan V.R., Hauser L.J., Feazel L.M. et al. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):334–42.e1.
11. Psaltis A.J., Wormald P.J. Therapy of sinonasal microbiome in CRS: a critical approach. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(9):59. DOI: 10.1007/s11882-017-0726-x.
12. Ivanchenko O.A., Karpishchenko S.A., Kozlov R.S. et al. The microbiome of the maxillary sinus and middle nasal meatus in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2016;54:68–74. DOI: 10.4193/Rhin15.018.
13. Leszczyńska J., Stryjewska-Makuch G., Ścierański W., Lisowska G. Bacterial Flora of the Nose and Paranasal Sinuses Among Patients Over 65 Years Old with Chronic Rhinosinusitis Who Underwent Endoscopic Sinus Surgery. *Clin Interv Aging*. 2020;15:207–215. DOI: 10.2147/CIA.S215917.
14. Vickery T.W., Ramakrishnan V.R., Suh J.D. The Role of *Staphylococcus aureus* in Patients with Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(4):21. DOI: 10.1007/s11882-019-0853-7.
15. Mahdavinia M., Keshavarzian A., Tobin M.C. et al. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS) *Clin Exp Allergy*. 2016;46:21–41.
16. Cleland E.J., Bassiouni A., Wormald P.J. The bacteriology of chronic rhinosinusitis and the pre-eminence of *Staphylococcus aureus* in revision patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:642–646.
17. Araujo E., Palombini B.C., Cantarelli V. et al. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2003;17:9–15.
18. Boase S., Foreman A., Cleland E. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infect Dis*. 2013;13:210.
19. Sanclemente J.A., Webster P., Thomas J., Ramadan H.H. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115:578–582.
20. Foreman A., Boase S., Psaltis A., Wormald P.J. Role of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:127–135.
21. Singhal D., Psaltis A.J., Foreman A., Wormald P.-J. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:169–174.
22. Zhang Z., Adappa N.D., Chiu A.G. et al. Biofilm-forming bacteria and quality of life improvement after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5:643–649.
23. Wang X., Dong D., Cheng J. et al. Relationship between biofilms and clinical features in patients with sinus fungal ball. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272:2363–2369.
24. Wang J.C., Moore C.A., Epperson M.V., Sedaghat A.R. Association of the sinonasal bacterial microbiome with clinical outcomes in chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020 Feb 13. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/alr.22524.
25. Bendouah Z., Barbeau J., Hamad W.A., Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:991–996.
26. Head K., Chong L.Y., Pirochmai P. et al. Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011994. DOI: 10.1002/14651858.CD011994.pub2.
27. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H. et al. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(Suppl 1):S22–209.
28. Adelson R.T., Adappa N.D. What is the proper role of oral antibiotics in the treatment of patients with chronic sinusitis? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21(1):61–68. DOI: 10.1097/MOO.0b013e32835ac625.
29. Namysłowski G., Misiulek M., Czecior E. et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother*. 2002;14(5):508–517. DOI: 10.1179/joc.2002.14.5.508.
30. Feazel L.M., Robertson C.E., Ramakrishnan V.R., Frank D.N. Microbiome complexity and *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:467–472.
31. Maxfield A.Z., Korkmaz H., Gregorio L.L. General antibiotic exposure is associated with increased risk of developing chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2017;127:296–302.
32. Korpela K., Salonen A., Virta L.J. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun*. 2016;7:10410.
33. Fauci A., Braunwald E., Kasper D. et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw-Hill: New York, USA, 2008.
34. Casale M., Moffa A., Cassano M. et al. Saline nasal irrigations for chronic rhinosinusitis: From everyday practice to evidence-based medicine. An update. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2018;32:2058738418802676. DOI: 10.1177/2058738418802676.
35. Отчет об исследовании влияния Аквалор Актив софт на микробную биопленку в полости носа. Аурена Лабораториз. Швеция. 2016 (более подробная информация может быть предоставлена редакцией по запросу). [Report on the study of the effect of Aqualor Active soft for microbial biofilm in the nasal cavity. Aurena Laboratories. Sweden. 2016 (more detailed information can be provided by the editors on request) (in Russ.).]

Дистонии-плюс DYT12: трудности диагностики в раннем периоде заболевания

К.м.н. Е.В. Шишкина¹, Т.Н. Базилевская², А.Б. Белкина², А.А. Андреева², Л.П. Алыева²,
А.И. Парамонова¹, М.О. Прошкевич¹, к.м.н. Д.А. Маисеенко¹

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

²КГБУЗ «КМДКБ № 1», Красноярск

РЕЗЮМЕ

Дистонии представляют собой группу заболеваний различной этиологии, на сегодняшний день разработана этиологическая классификация, подразделяющая все дистонии на первичные (идиопатические) и вторичные.

В данной статье представлен собственный клинический опыт наблюдения и постановки окончательного диагноза у пациента с одним из вариантов течения синдрома генетически детерминированной дистонии-плюс в виде дистонии-паркинсонизма с ранним началом (DYT12) и манифестацией в раннем пубертатном периоде — это аутосомно-доминантное заболевание с генетически доказанной мутацией в гене ATR1A3. Авторы приводят различия данного заболевания и классической дистонии. При данном виде дистонии отмечаются особенности возникновения первых симптомов заболевания, напоминающие нейроинфекционные проявления, нередко триггером ситуации могут послужить различные инфекционные процессы. В статье подробно описаны первые клинические проявления (соматический и неврологический статус) и дальнейшая трансформация симптомов с течением заболевания, данные дополнительных инструментальных методов обследования, таких как нейровизуализация головного мозга, электромиография. Благодаря их использованию авторы смогли заподозрить данное заболевание и в дальнейшем подтвердить диагноз при молекулярно-генетическом обследовании (таргетная панель на нейродегенеративные заболевания).

Ключевые слова: диагностика, клинические проявления, ранние симптомы, дистония-плюс, DYT12, педиатрическая практика.

Для цитирования: Шишкина Е.В., Базилевская Т.Н., Белкина А.Б. и др. Дистонии-плюс DYT12: трудности диагностики в раннем периоде заболевания. РМЖ. 2020;2:37–39.

ABSTRACT

Dystonia-plus DYT12: difficulties in diagnosis of an early disease onset

E.V. Shishkina¹, T.N. Bazilevskaia², A.B. Belkina², A.A. Andreeva², L.P. Alyieva², A.I. Paramonova¹, M.O. Prozhkevich¹, D.A. Maiseenko¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

²Krasnoyarsk Trans-Regional Children's Clinical Hospital No. 1, Krasnoyarsk

Dystonia is a group of diseases of various etiology. To date, there is an etiological classification dividing all dystonia into primary (idiopathic) and secondary variants.

This article presents our own clinical experience concerning follow-up and establishing the final diagnosis in a patient with one of the genetically determined dystonia-plus course variants in the form of early dystonia parkinsonism onset (DYT12) with manifestation in the early puberty period. It is an autosomal dominant disease with a genetically proven ATR1A3 gene mutation. The distinctive patterns of this disease from the classic dystonia view are described in detail. In this dystonia type, there are patterns of the first disease signs that resemble neuroinfection manifestations. Commonly, the trigger of such an event can serve as various infectious processes. The article describes in detail the first clinical manifestations in the somatic and neurological status and further signs transformation over the disease course, data from additional instrumental examinations such as brain imaging, electromyography. Based on these examinations, the authors were able to initially suspect this disease and later confirm it during molecular genetic examination (target genetic panel for neurodegenerative diseases).

Keywords: diagnosis, clinical manifestations, early signs, DYT12, dystonia-plus, pediatric practice.

For citation: Shishkina E.V., Bazilevskaia T.N., Belkina A.B. et al. Dystonia-plus DYT12: difficulties in diagnosis of an early disease onset. RMJ. 2020;2:37–39.

ВВЕДЕНИЕ

Количество пациентов с нейрогенетическими заболеваниями неуклонно растет с каждым годом, что в большей степени обусловлено не столько увеличением встречаемости данной патологии в общей популяции, сколько быстрым развитием современных методов обследования, включая медико-генетическое консультирование [1, 2]. При этом в настоящее время выявляют редко встречающиеся синдромы,

которые в условиях высокой информационной оснащенности специалистов и доступности узкоспециализированных высокотехнологичных методов обследования требуют длительного диагностического поиска [3].

Дистонии представляют собой группу заболеваний различной этиологии, характеризующихся проявлениями в виде непроизвольных движений в сочетании с аномальным положением тела или конечностей [1, 4].

На сегодняшний день разработана этиологическая классификация, подразделяющая все дистонии на первичные (идиопатические: изолированные или сочетающиеся с другими неврологическими проявлениями (паркинсонизм, миоклонусы) формы) и вторичные, обусловленные метаболическими, нейродегенеративными и другими соматическими заболеваниями [5].

Также существует генетическая классификация по этиопатогенетическим характеристикам, включающим причины развития заболевания, характер наследования и особенности их клинической картины [6]. В настоящее время выделено 21 моногенное заболевание, в структуре которых различают первичные дистонии (DYT1, DYT2, DYT4, DYT7, DYT13, DYT17, DYT21), дистонии-плюс (DYT5, DYT11, DYT12, DYT14, DYT15), нейродегенеративные дистонии с паркинсонизмом (DYT3, DYT16) и пароксизмальные дискинезии (DYT8, DYT9, DYT10, DYT18, DYT19, DYT20) [6, 7].

Наиболее часто встречается идиопатическая (классическая) торсионная дистония (DYT 1), другие формы регистрируются редко, как правило, в определенных этнических группах (около 80% пациентов составляют еврей-ашкенази) [1]. В данной статье в основном речь идет о дистонии-паркинсонизме с быстрым началом (DYT12), которая представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное мутацией в хромосоме 19q12-q13.2. Данное нарушение приводит к изменению работы гена *ATP1A3*, экспрессируемого исключительно в нейронах и кодирующего функцию катионного белка — переносчика Na^+/K^+ — аденозинтрифосфатазы, которая устанавливает и поддерживает электрохимические градиенты плазматической мембраны для Na^+ и K^+ . Мутации в $\alpha 3$ -каталитической субъединице фермента могут стать причиной нестабильности структуры белка, а также блокировать его внеклеточные взаимодействия и нарушать трансмембранный и внутриклеточный транспорт ионов. Локализация поврежденного фермента соответствует морфологическим изменениям, выявленным при гистологическом исследовании тканей мозга пациентов с DYT12, которые включают значительное уменьшение числа нейронов и множественный глиоз базальных ганглиев, ствола мозга и мозжечка [6].

Мутация гена *ATP1A3* связана с тремя известными неврологическими синдромами: дистония-паркинсонизм с быстрым началом (RDP); перемежающаяся гемиплегия детского возраста (АНС); мозжечковая атаксия, арефлексия, «полая» стопа, атрофия зрительного нерва и нейросенсорная тугоухость (CAPOS) [7].

Дистония-паркинсонизм с быстрым началом (RDP) наследуется по аутосомно-доминантному типу, дебютирует в возрасте от 4 до 58 лет, но в большинстве случаев встречается у детей. Симптомы могут быть вызваны широким спектром физических, эмоциональных или химических триггеров (например, спортивные нагрузки, роды, эмоциональный стресс, инфекционные заболевания, воздействие алкоголя). Клинические признаки классической RDP включают внезапное появление бульбарных симптомов и дистонии конечностей с признаками паркинсонизма (брадикинезия и постуральная нестабильность). Клиническая картина характеризуется рострокаудальной направленностью развития патологических изменений (лицо > рука > нога) с их явным прогрессированием в течение короткого промежутка времени (от несколь-

ких минут до 30 дней), стабилизацией в течение 1 мес. и последующими минимальными изменениями на протяжении жизни, в т. ч. незначительной регрессией. Под воздействием леводопы или дофаминергических агонистов симптомы дистонии обычно не купируются. Помимо признаков органического поражения центральной нервной системы у некоторых пациентов с классической RDP могут наблюдаться такие симптомы, как депрессия, тревога, социальные фобии [4].

В редких случаях заболевание может дебютировать со слабовыраженной дистонией конечностей в сочетании с тремором, также возможно развитие судорожного компонента спустя годы после начала заболевания. При атипичных формах возможен дебют в виде симптомов мозжечковой атаксии и гиперкинезов [6]. В литературе также описаны случаи «повторного начала» или резкого ухудшения состояния в позднем возрасте.

В своей статье мы приводим собственный клинический опыт наблюдения и постановки диагноза у ребенка с одним из вариантов течения дистонии-плюс, а именно с дистонией-паркинсонизмом с быстрым началом (RDP, DYT12).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной С., 12 лет, в июне 2018 г. поступил в стационар с жалобами на лихорадку до 38,5 °С, расстройство речи, выраженные псевдобульбарные расстройства в виде нарушения глотания, слюнотечения, дисфонии, дисфагии, а также на эпизоды насильственного смеха, общую слабость. Из анамнеза известно о его пребывании до госпитализации в Азиатском регионе с 30.05.2018. по 20.06.2018. Заболел остро 03.06.2018: температура поднялась до субфебрильных цифр, появились боль и першение в горле, общая слабость, самостоятельно принимал жаропонижающие и противовирусные препараты без видимого эффекта. С 08.06.2018 появилась выраженная головная боль и многократная неукротимая рвота, не приносящая облегчения. Обратились в госпиталь по месту пребывания, где было проведено обследование и назначено симптоматическое лечение (выписки не были предоставлены). На фоне лечения в стационаре улучшения состояния не наблюдалось, через 10 дней присоединились псевдобульбарные нарушения в виде дизартрии и слюнотечения, а также эпизоды насильственного смеха и необоснованного возбуждения. Сразу по прибытии в г. Красноярск бригадой скорой помощи доставлен в инфекционное отделение КГБУЗ «КМДКБ № 1» с подозрением на менингоэнцефалит.

За период госпитализации с июня по июль 2018 г. были проведены лабораторные исследования, получены положительные результаты иммуноферментного анализа крови на лихорадку Западного Нила и вирусологического исследования ликвора на РНК энтеровирусов. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга и шейно-грудного отдела спинного мозга с внутривенным контрастированием была выявлена картина спинального лептоменингита на уровне С3-Th1 и кистозно-глиозные изменения поствосталитального генеза в передних отделах правого полушария и червя мозжечка справа. На электронейромиографии (ЭНМГ) (стимуляционной и игольчатой) было выявлено умеренно выраженное снижение амплитуды М-ответа по моторным волокнам лицевого нерва с обеих сторон.

На фоне лечения симптомы частично купированы, сохранились периодические тикоидные подергивания мимической мускулатуры, дизартрия, тремор языка и кистей обеих рук, патологическая установка рук при напряжении. При выписке был выставлен диагноз «Энцефаломиелополирадикулоневрит, тяжелый, вялый периферический тетрапарез, парез лицевого нерва с двух сторон, псевдобульбарный синдром, острое течение».

Через 1 мес. после выписки из инфекционного отделения, в сентябре — октябре 2018 г. проходил реабилитационное лечение в неврологическом отделении КГБУЗ «КМДКБ № 1» г. Красноярск. На момент госпитализации предъявлял жалобы на слабость в руках, затруднение тонкой моторики рук, слабость в ногах при ходьбе, дизартрию, насильственные подергивания рук, пальцев кистей и плеч, усиливающиеся при волнении или напряжении. В неврологическом статусе обращали на себя внимание такие симптомы, как брадипсихия, брадикинезия, ригидность мышечного тонуса по типу «зубчатого колеса». За время нахождения в отделении были исключены генетически детерминированные лизосомные и митохондриальные заболевания. По заключению ЭНМГ (стимуляционной и игольчатой) наблюдалось снижение М-сигнала по сенсорным волокнам икроножного нерва справа и малоберцового слева. Получил курс иммуноглобулина человека внутривенно в дозе 2 г/кг массы тела № 5 с дальнейшим введением в такой же дозе 1 р./мес. в течение 6 мес., холина альфосцерат по 400 мг 2 р./сут в течение 1 мес., на фоне лечения отмечалась незначительная положительная динамика.

Третья госпитализация была в марте — апреле 2019 г. по поводу отсутствия положительной динамики на фоне приема иммуноглобулинов. Отмечалось усугубление проявлений симптомов поражения экстрапирамидной системы в виде усиления постурально-кинетического тремора не только рук, но и головы, насильственное открывание рта, проявления оромандибулярной дискинезии, более выраженная постуральная неустойчивость при ходьбе. В течение прошедших 4 мес. сформировалась контрактура правого голеностопного сустава. Во время нахождения в отделении в качестве поддерживающей терапии были назначены леводопа 100 мг + бенсеразид 25 мг в 2 приема, на фоне терапии наблюдалась минимальная положительная динамика.

С учетом течения заболевания было заподозрено наследственное прогрессирующее дегенеративное заболевание нервной системы, выставлен предположительный диагноз «DYT1» и назначено молекулярно-генетическое обследование. По результатам применения таргетной панели на нейродегенеративные заболевания выявлена мутация в гене *ATP1A3* и сформулирован окончательный диагноз: «Миогенная дистония: тип DYT12, с аутосомно-доминантным типом наследования, дистония-паркинсонизм с быстрым началом (RDP)».

На момент написания статьи пациент получает лечение препаратом клоназепам в дозе 2 мг/сут с минимальной положительной динамикой, находится на домашнем обучении в общеобразовательной школе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует сложность диагностического поиска при наследственных дистониях, что может быть обусловлено множеством факторов, таких как наличие симптомов, схожих с проявлениями других заболеваний с клинической картиной поражения нервной системы, в т. ч. инфекционных патологий. Это является одной из причин недостаточной выявляемости данной патологии наряду с ее малой встречаемостью в популяции. Также группа заболеваний с признаками дистонии характеризуется выраженным фенотипическим полиморфизмом, что значительно расширяет диагностические границы и влияет на сроки постановки диагноза.

Литература

1. Айкарди Ж., Баксон М., Гиллберг К. Заболевания нервной системы у детей. М.: Мю-Бином; 2015. [Ajkaridi ZH., Bakson M., Gillberg K. Diseases of the nervous system in children. M.: Myu-Binom; 2015 (in Russ.).]
2. Linazaso G., Indakoetxea B., Ruiz J. et al. Possible sporadic rapid — onset dystonia — parkinsonism. *Mov. Disord.* 2002;17:608–609.
3. Heinzen E.L., Arzimanoglou A., Brashear A., et al. Distinct neurological disorders with *ATP1A3* mutations. *Lancet Neurol.* 2014;13:503–514.
4. De Carvalho P.A., Sweadner K.J., Penniston J.T. et al. Mutations in the *Na⁺/K⁺-ATPase 3 Gene ATP1A3* Are Associated with Rapid — Onset Dystonia Parkinsonism. *Neuron.* 2004;43:169–175.
5. Nolte D., Niemann S., Muller U. Specific sequence changes in multiple transcript system DYT 3 are associated with X-linked dystonia parkinsonism. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003;100:10347–10352.
6. Hilge M., Siegal G., Vuister G.W. et al. ATP-induced conformational changes of the nucleotide — binding domain of Na, K-ATPase. *Nat. Struct. Biol.* 2003;10:468–474.
7. Potic A., Nmezi B., Padiath Q.S. CFPOS syndrome and hemiplegic migraine in a novel pedigree with the specific *ATP1A3* mutation. *J. Neurol Sci.* 2015;358:453–456.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем направлениям клинической медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекгией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в точном соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводить в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и в переводе на английский язык. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

Пример оформления ссылки на статью в журнале:

Иностранный:

Taghavi S.A., Bazarganipour F., Allan H. et al. Pelvic floor dysfunction and polycystic ovary syndrome. Hum Fertil. 2017;20(4):262–267.

Русскоязычный:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625. [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.).]

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), то следует помещать в списке литературы фамилии первых трех авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов 4 и менее, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания.

Иностранный:

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Русскоязычный:

Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. М.: Медиа Сфера; 2008. [Gilyarevsky S.R. Myocarditis: modern approaches to diagnosis and treatment. M.: Media Sphere; 2008 (in Russ.).]

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или DOI), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием DOI без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку DOI позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов (Электронный ресурс).

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Голубов К.Э., Смирнова А.Ф., Котлубей Г.В. Диагностика и лечение больных с аденовирусным кератоконъюнктивитом. (Электронный ресурс). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (дата обращения: 20.12.2018). [Golubov K.E., Smirnova A.F., Kotlubey G.V. Diagnosis and treatment of patients with adenoviral keratoconjunctivitis. (Electronic resource). URL: <https://eyepress.ru/article.aspx?20833> (access date: 12.20.2018) (in Russ.).]

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней — короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариативности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточны для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение — не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка — от 70 до 140 мм, высота — не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т.п.), в графиках — использовать хорошо различимые маркеры и пунтиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru

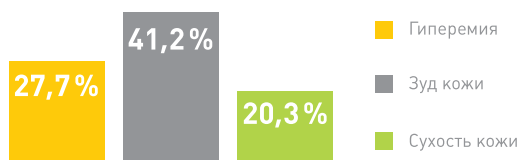
ЖИДКИЙ УГОЛЬ® ДЛЯ ДЕТЕЙ

КОМПЛЕКС С ПЕКТИНОМ

Применение «Жидкого угля для детей» в составе комплексной терапии:

✓ **Атопического дерматита¹**
сокращает сроки купирования основных
симптомов на 20,3 – 41,2 %.

Сокращение длительности проявления симптомов



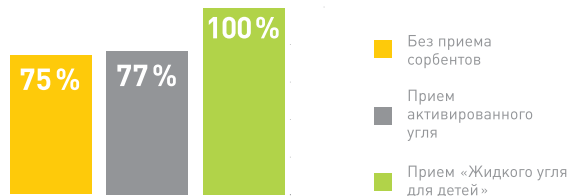
✓ **Инфекционных заболеваний ЖКТ²**
снижает длительность заболевания при бактериальных
инфекциях на 21,4 %, а при вирусных – на 28,6 %.

Сокращение сроков лечения



✓ **Лямблиозов³**
■ сокращает сроки купирования интоксикации на 25 %, диарейного синдрома на 40 %;
■ у 100 % больных обеспечивает санацию кишечника от лямблий на 10-й день лечения.

Доля пациентов с полной санацией кишечника



Продукт прошел
клинические исследования.



Жидкая форма приема:
удобно давать детям.



Не вызывает запоров.

СОРБЕНТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

ПРИЯТНЫЙ
ЯБЛОЧНЫЙ
ВКУС



АКВИОН | Доказанная
эффективность

Подробная информация на сайте
g-ygol.ru



СГР № RU.77.99.11.003.R.003863.10.19 от 18.10.2019 г. Реклама.

¹ Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Рошупкин А. Н. и др. Эффективность энтеросорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом: проспективное исследование по типу «случай-контроль» // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – № 15 (3). – С. 268-272.

² Алиева Т. Ф. и др. Эффективность применения сорбента на основе пектина, инулина и экстракта фенхеля в комплексной терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей // Практика педиатра. – 2017. – Июль. – С. 50-57.

³ Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Головачёва Е. И., Рошупкин А. Н. и др. Эффективность применения энтеросорбентов в терапии лямблиоза у детей // Доктор.Ру. Педиатрия. – 2016. – № 6 (123). – С. 33-38.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



ШКОЛЫ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ

- 19-20 марта **Ростов-на-Дону** ● 9-10 апреля **Нижний Новгород**
- 14-15 мая **Челябинск** ● 3-4 июня **Новосибирск**
- 20-21 августа **Магадан** ● 5-6 ноября **Пенза**

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

- Актуальные вопросы неонатологии
- Национальные программы по оптимизации вскармливания детей
- Аллергология и клиническая иммунология
- Детские инфекции
- Новое в детской гастроэнтерологии
- Практические вопросы вакцинопрофилактики
- Профилактика неинфекционных заболеваний в детском возрасте
- Витаминная недостаточность
- Избранные вопросы детской нефрологии
- Артериальная гипертензия детского возраста
- Аутоиммунные и ревматологические заболевания у детей и подростков
- Профилактика инфекций, передающихся половым путем у детей и подростков
- Орфанные и наследственные заболевания у детей

Организатор



ФГАУ «Национальный
медицинский
исследовательский
Центр здоровья
детей» Минздрава
России

Контакты:

ЕВГЕНИЯ ТЕН

E-mail: e.ten@бестфорум.рф;
info@бестфорум.рф

Моб.: 8 (929) 675 29 94

Соорганизаторы:

- ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Минздрава России
- Министерство Здравоохранения Ростовской области
- ГБУ РО «Областная детская клиническая больница»
- Ростовский государственный медицинский университет
- Министерство Здравоохранения Нижегородской области
- Министерство Здравоохранения Челябинской области
- Министерство Здравоохранения Новосибирской области
- Министерство Здравоохранения Магаданской области
- Министерство Здравоохранения Пензенской области