

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



6

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.
Индексируется в базах данных: Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index.

Учредитель — Российская академия медицинских наук

Главный редактор И.И. ДЕДОВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, А.И. АРЧАКОВ, Л.И. АФТАНАС, А.А. БАРАНОВ, В.В. БЕРЕГОВЫХ (зам. гл. редактора),
Л.А. БОКЕРИЯ, Н.Н. ВОЛОДИН, Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, Е.К. ГИНТЕР, П.В. ГЛЫБОЧКО, Е.З. ГОЛУХОВА,
В.В. ЗВЕРЕВ, Р.С. КАРПОВ, С.И. КОЛЕСНИКОВ, В.В. КУХАРЧУК, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Н.А. МУХИН,
Е.Л. НАСОНОВ, Г.Г. ОНИЩЕНКО, В.И. ПЕТРОВ, В.И. ПОКРОВСКИЙ, В.П. ПУЗЫРЁВ, В.Г. САВЧЕНКО,
В.И. СЕРГИЕНКО, Г.А. СОФРОНОВ, В.И. СТАРОДУБОВ, Г.Т. СУХИХ, В.А. ТУТЕЛЬЯН (зам. гл. редактора),
И.Б. УШАКОВ, Р.М. ХАИТОВ, Е.И. ЧАЗОВ, В.П. ЧЕХОНИН, В.И. ЧИССОВ, Е.В. ШЛЯХТО

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: А.А. КУБАНОВ

2016/ТОМ 71/№6

Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16.09.1992 г. Регистрационный номер 01574.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве Роспечать — 71488, в агентстве «Пресса России» — 38814

Издательство «ПедиатрЪ»: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62, тел./факс: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

ООО «ХОМОПРИНТ»: 117279, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 34

THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly. Founded in 1946.

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK).

The journal is indexed in Elsevier BV Scopus, Pub Med, Embase, EBSCO,
Russian Science Citation Index.

Founder — The Russian Academy of Medical Sciences

Editor-in-chief I.I. Dedov

EDITORIAL BOARD:

E.K. AILAMAZYAN, A.I. ARCHAKOV, L.I. AFTANAS, A.A. BARANOV, V.V. BEREGOVYKH (deputy editors-in-chief),
L.A. BOKERIYA, N.N. VOLODIN, N.F. GERASIMENKO, E.K. GINTHER, P.V. GLYBOCHKO, L.Z. GOLUKHOVA,
V.V. ZVEREV, R.S. KARPOV, S.I. KOLESNIKOV, V.V. KUKHARCHUK, G.A. MELNICHENKO, N.A. MUKHIN,
E.L. NASONOV, I.I. ONISHCHENKO, V.I. PETROV, V.I. POKROVSKII, V.P. PUZYREV, V.G. SAVCHENKO,
V.I. SERGIENKO, G.A. SOFRONOV, V.I. STARODUBOV, G.T. SUKHIKH, V.A. TUTELYAN (deputy editors-in-chief),
I.B. USHAKOV, R.M. KHAITOV, E.I. CHAZOV, V.P. CHEKHONIN, V.I. CHISSOV, E.V. SHLYAKHTO

SCIENCE EDITOR: A.A. KUBANOV

2016/ 71 (6)

Mass media registration certificate dated September, 16, 1992. Series № 01574 Federal service for surveillance over non-violation
of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference
to the journal «Annals of The Russian Academy of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue «Rospechat» 71488

Publisher «PEDIATR»: 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, tel./fax: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

Printed in the printing office «KHOMOPRINT», 34, Mikluho-Maklaya st., Moscow, 117279

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ

*А.И. Ищенко, Л.С. Александров, А.А. Ищенко,
Е.П. Худoley*

Способ коррекции пролапса гениталий
в сочетании с элонгацией шейки матки

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛЕТОЧНОЙ ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

*А.Д. Воронова, О.В. Степанова, А.В. Чадин,
И.В. Решетов, В.П. Чехонин*

Клеточная терапия при травмах спинного мозга

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

*В.М. Алифирова, Н.Г. Жукова, И.А. Жукова,
Ю.С. Миронова, В.А. Петров, О.П. Изболдина,
М.А. Титова, А.В. Латыпова, М.А. Никитина,
Ю.Б. Дорофеева, И.В. Салтыкова, А.В. Тяхт,
Е.С. Кострюкова, А.Э. Сазонов*

Взаимосвязь эмоционально-аффективных
нарушений и микробиоты у пациентов с болезнью
Паркинсона

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПЕДИАТРИИ

*И.А. Беляева, Л.С. Намазова-Баранова,
Е.П. Бомбардинова, М.В. Окунева*

Нутритивный и гормональный статус
недоношенных детей, родившихся
с задержкой внутриутробного развития, при
достижении ими постконцептуального возраста
38-42 недели

*Г.А. Новик, Е.Г. Халева, М.В. Жданова,
Н.В. Бычкова*

Открытое проспективное контролируемое
пострегистрационное исследование
эффективности и безопасности длительного
применения аминокислотной смеси у детей
первого года жизни с аллергией к белкам
коровьего молока

OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY: CURRENT ISSUES

413 *A.I. Ishchenko, L. S. Aleksandrov, A.A. Ishchenko,
E.P. Hudoley*

Method of Surgical Management of Genital Prolapse
with Cervical Elongation

CELL TRANSPLANTOLOGY AND TISSUE ENGINEERING: CURRENT ISSUES

420 *A.D. Voronova, O.V. Stepanova, A.V. Chadin, I.V. Reshetov,
V.P. Chekhonin*

The Cell Therapy in Traumatic Spinal Cord Injury

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY: CURRENT ISSUES

411

427 *V.M. Alifirova, N.G. Zhukova, I.A. Zhukova,
Yu.S. Mironova, V.A. Petrov, O.P. Izboldina,
M.A. Titova, A.V. Latypova, M.A. Nikitina,
Y.B. Dorofeeva, I.V. Saltykova, A.V. Tyakht,
E.S. Kostryukova, A.E. Sazonov*

Correlation Between Emotional-Affective Disorders
and Gut Microbiota Composition in Patients with
Parkinson's Disease

PEDIATRICS: CURRENT ISSUES

436 *I.A. Belyaeva, L.S. Namazova-Baranova,
E.P. Bombardirova, M.V. Okuneva*

Nutritional and Hormonal Status
of Premature Infants Born
with Intrauterine
Growth Restriction
at the Term Corrected Age

446 *G.A. Novik, E.G. Khaleva, M.V. Zdanova,
N.V. Bychkova*

Evaluation of Efficacy and Safety
of Longterm Feeding with Amino Acid-Based
Formula in Infants with Cow's Milk Protein Allergy:
Results of the Open-Label Prospective Controlled
Post-Registration Trial

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПУЛЬМОНОЛОГИИ**

*М.А. Карнаушкина, С.В. Федосенко, А.Э. Сазонов,
В.А. Петров, А.Б. Арутюнова, М.А. Максимова,
Л.М. Огородова, И.А. Деев, Е.С. Куликов*

Прогностическое значение коморбидной патологии в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких в зависимости от фенотипических особенностей заболевания

**PULMONOLOGY:
CURRENT ISSUES**

458 *M.A. Karnaushkina, S.V. Fedosenko, A.E. Sazonov,
V.A. Petrov, A.B. Arutyunova, M.A. Maksimova,
L.M. Ogorodova, I.A. Deev, E.C. Kulikov*

Clinical and Functional Phenotypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, the Effect on the Severity of the Disease and Prognostic Value in Assessing the Risk of Disease Progression

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭНДОКРИНОЛОГИИ**

*Е.Л. Зайцева, А.Ю. Токмакова, М.В. Шестакова,
Г.Р. Галстян, Л.П. Доронина*

Изучение влияния различных методов местного лечения на заживление ран у пациентов с нейропатической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы

**ENDOCRINOLOGY:
CURRENT ISSUES**

466 *E.L. Zaitseva, A.Yu. Tokmakova, M.V. Shestakova,
G.R. Galstyan, L.P. Doronina*

The Study of Influence of Different Methods of Local Treatment on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcers

412

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

*С.И. Колесников, Е.Д. Савилов, М.Ф. Савченков,
Я.А. Лещенко, И.В. Малов, Е.В. Анганова,
В.А. Астафьев, С.Н. Шугаева*

Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика)

**EPIDEMIOLOGY:
CURRENT ISSUES**

472 *S.I. Kolesnikov, E.D. Savilov, M.F. Savchenkov,
Ya.A. Leshchenko, I.V. Malov, E.V. Anganova,
V.A. Astafev, S.N. Shugaeva*

Sanitary-Epidemiological Status of Siberian Population (Medico-Demographical and Epidemiological Characteristics)

ЮБИЛЕИ

*Александр Леонидович Гинцбург
Феликс Иванович Ершов
Вячеслав Васильевич Шкарин*

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

482 *Aleksandr Leonidovich Gintzburg*
484 *Feliks Ivanovich Ershov*
485 *Vyacheslav Vasil'evich Shkarin*

DOI: 10.15690/vramn727

А.И. Ищенко, Л.С. Александров, А.А. Ищенко, Е.П. Худoley

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Способ коррекции пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки

Обоснование. Согласно данным различных авторов, доля тазового пролапса среди гинекологических заболеваний, требующих хирургической коррекции, достигает 28–38,9%. Несостоятельность мышц тазового дна — это вид тазового пролапса, часто ведущий к элонгации и гипертрофии шейки матки. Современные методы лечения данного состояния в 8,9–22% случаев сопровождаются рецидивами, что требует оптимизации хирургических методов. **Цель исследования:** оценить эффективность новой модификации манчестерской операции по сравнению с классическим вариантом хирургического лечения тазового пролапса с элонгацией шейки матки. **Методы.** В исследовании приняли участие 83 женщины с тазовым пролапсом и элонгацией шейки матки. Пациентам в группе I (n=47) была выполнена разработанная нами модификация манчестерской операции, дополняющая ее стандартную методику фиксацией культи шейки матки и другими улучшениями. Пациентам в группе II была выполнена стандартная манчестерская операция. Было проведено сравнение данных лабораторных исследований, длительности хирургического вмешательства, объема кровопотери, встречаемости осложнений и длительности послеоперационного пребывания в стационаре. Пациентов наблюдали в течение 2 лет для оценки долгосрочной эффективности. Статистический анализ был выполнен в программной среде SPSS 17.0. **Результаты.** Длительность хирургического вмешательства в группе II оказалась значимо дольше (соответственно 47,8±26,2 и 57,5±35,1 мин; p<0,05). Результаты лабораторных анализов и длительность послеоперационного пребывания в стационаре между группами достоверно не отличались (соответственно 5,2±0,9 и 7,3±1,2), как и встречаемость послеоперационных осложнений (соответственно 3 и 4 случая). В течение 2 лет наблюдения мы зафиксировали один случай рецидива в группе I и три рецидива в группе II, выявив, таким образом, статистически незначимое различие в долговременной эффективности (соответственно 97,9 и 91,7%). Необходимо отметить, что у всех женщин, перенесших рецидив, отмечались признаки системной дисплазии соединительной ткани. **Заключение.** Предложенная модификация манчестерской операции позволяет оптимизировать длительность хирургического вмешательства при сопоставимом уровне эффективности.

Ключевые слова: элонгация шейки матки, манчестерская операция, несостоятельность мышц тазового дна, сетчатые имплантаты.

(Для цитирования: Ищенко А.И., Александров Л.С., Ищенко А.А., Худoley Е.П. Способ коррекции пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки. Вестник РАМН. 2016;71(6):413–419. doi: 10.15690/vramn727)

413

Обоснование

Распространенность данной формы пролапса органов малого таза достигает, по данным различных авторов, от 28 до 38,9% среди всех гинекологических заболеваний, нуждающихся в хирургической коррекции

[1–3]. Актуальность данной патологии обусловлена распространенностью, ранней манифестацией, высокой частотой рецидивов. Наиболее подвержена риску развития патологии возрастная группа женщин старше 50 лет, на них приходится до 56,3% всех случаев заболевания [4–6]. Рассматривая генитальную грыжу в контексте

A.I. Ishchenko, L. S. Aleksandrov, A.A. Ishchenko, E.P. Hudoley

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Method of Surgical Management of Genital Prolapse with Cervical Elongation

Objectives: According to different authors, the percentage of genital prolapse among gynaecological diseases that require surgical correction reaches 28–38,9%. Pelvic muscle wasting is a special kind of pelvic prolapse, often leading to cervical elongation and hypertrophy. Contemporary methods of treatment for this condition have the high rate of relapse — 8,9–22%, thus urging to improve the existing techniques. The purpose of this research was to estimate the effectiveness of novel modification of Manchester operation in comparison with classic Manchester operation in the management of pelvic prolapse with cervical elongation. **Methods:** We enrolled 83 patients with pelvic prolapse and cervical elongation and divided them into two groups. In Group I (n=47) we used the novel surgical method, supplementing original Manchester procedure with cervical stump fixation and other improvements. In Group II we used original Manchester procedure. We compared laboratory measures as well as surgery duration, blood loss, incidence of complications, and duration of post-operational hospital stay. Patients were followed-up for 2 years to estimate long-term effectiveness of surgical intervention. Statistical analysis was performed in SPSS 17.0. **Results:** Surgery duration in Group II was significantly longer (47,8±26,2 vs 57,5±35,1 minutes, p<0.05). There were no significant differences in lab tests, post-operational hospital stay (5,2±0,9 vs 7,3±1,2) and incidence of post-operational complications (3 vs 4 cases). Over the 2 years of follow-up we registered 1 case of relapse in Group I and 3 cases of relapse in Group II, thus estimating the effectiveness of surgery as 97,9 vs 91,7%, a non-significant difference. We noticed that all relapsed women had signs of systemic dysplasia of connective tissue. **Conclusion:** Suggested modification of Manchester operation improves duration of surgical intervention itself, while providing a comparable level of effectiveness.

Keywords: cervical elongation, Manchester operation, pelvic floor wasting, mesh implants.

(For citation: Ishchenko AI, Aleksandrov LS, Ishchenko AA, Hudoley EP. Method of Surgical Management of Genital Prolapse with Cervical Elongation. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(6):413–419. doi: 10.15690/vramn727)

интегральной теории П. Петроса, необходимо отметить четкую взаимосвязь изменений статики внутренних половых и смежных органов с рядом их важнейших функций, нарушающих течение повседневной жизни женщины [7–10].

Определенное место в структуре различных форм тазового пролапса занимает несостоятельность мышц тазового дна, сопровождаемая увеличением длины (элонгацией) и размеров (гипертрофией) шейки матки. Подобные анатомические изменения могут приводить к характерным изменениям в промежности, вплоть до образования декубитальных язв. Основными методами коррекции пролапса органов малого таза в сочетании с элонгацией шейки матки, применяемыми в современной оперативной гинекологии, являются манчестерская операция (сочетание передней кольпорафии, ампутации шейки матки, укрепления культи шейки матки кардинальными связками и кольпоперинеолеваторопластики) и влагалищная экстирпация матки. Однако влагалищная экстирпация матки как метод хирургического лечения пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки имеет свои ограничения. Использование его обосновано у возрастных женщин, неотягощенных соматическим статусом. Методика является технически сложной, что в свою очередь означает более высокий процент осложнений. Кроме того, зачастую экстирпация матки не приводит к желаемому результату в связи с высокой частотой выпадения купола влагалища у данной категории больных [1, 11, 12].

Манчестерская операция, разработанная еще в конце XIX в. А. Дональдом и усовершенствованная В. Фозергиллом, хорошо зарекомендовала себя в течение прошлого столетия. За это время рядом авторов были разработаны и предложены многочисленные ее модификации. Однако все попытки усовершенствования манчестерской операции не смогли нивелировать ее основные недостатки: пересеченные кардинальные связки не полностью поддерживают матку в физиологическом положении даже при их натяжении, поэтому полной коррекции нарушенной топографии органов малого таза не происходит; не устраняется нарушение везикоуретерального угла. По данным различных литературных источников, частота рецидивов после манчестерской операции составляет 9–22% [13–15].

Однако, принимая во внимание данные литературы последних лет о ведущей роли дисплазии соединительной ткани в генезе пролапса и высокой частоте рецидивов, мы сочли целесообразным дополнить предложенный ранее метод укреплением культи шейки матки синтетической нерассасывающейся лентой [9, 16, 17]. Это, по нашему мнению, будет способствовать более эффективной фиксации культи шейки матки и профилактике рецидива заболевания за счет более надежной ее фиксации и укрепления кардинальных связок.

В предложенной модификации манчестерской операции мы проводили коррекцию генитального пролапса в сочетании с элонгацией шейки матки при помощи сетчатого имплантата в виде узкой ленты, который фиксировали трансобтураторно. Использование в операции современных синтетических имплантатов повышает ее надежность и сокращает число рецидивов, не вызывая при этом тяжелых послеоперационных осложнений.

Цель исследования: оценить эффективность новой модификации манчестерской операции по сравнению с классическим вариантом хирургического лечения тазового пролапса с элонгацией шейки матки.

Методы

Дизайн исследования

В клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и Лечебно-реабилитационном центре (Москва) за период с 2011 по 2015 г. обследованы и получили оперативное лечение 83 пациентки с пролапсом органов малого таза в сочетании с элонгацией шейки матки. Больные были разделены на 2 группы: I — основная (n=47) и II — контрольная (n=36). В основной группе пациенткам было проведено оперативное лечение по предложенной нами методике (трансобтураторная цервикосуспензия сетчатым имплантатом). В контрольной группе была выполнена манчестерская операция по стандартной методике. Обследование пациенток выполняли через 1, 3, 6, 12 и 24 мес после операции. Проводили сравнительную оценку результатов хирургического лечения в зависимости от способа проведенного оперативного вмешательства.

Критерии соответствия

Критерии включения больных в исследование:

- генитальный пролапс 1–2-й степени по классификации POP-Q, сопровождающийся элонгацией шейки матки, требующий оперативного лечения;
- наличие факторов риска возникновения рецидивов пролапса органов малого таза;
- отсутствие другой генитальной патологии, требующей хирургической коррекции.

Критериями невключения пациенток в исследование было:

- опущение стенок влагалища 3–4-й степени по POP-Q;
- наличие сопутствующей генитальной патологии;
- наличие экстрагенитальных заболеваний, не позволяющих провести адекватную анестезию;
- наличие на шейке матки декубитальных язв;
- планирование пациенткой в ближайшее время беременности.

Критерии исключения — отказ пациентки от дальнейшего участия в исследовании.

Условия проведения

Клиника акушерства и гинекологии им. И. Ф. Снегирёва Первого МГМУ им. И. М. Сеченова; ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения РФ.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с 2011 по 2015 г. Контроль осуществлялся в послеоперационном периоде в сроки 1, 3, 6, 12 мес и далее через 1 год.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациенткам было проведено клинко-лабораторное и инструментальное обследование, включающее сбор анамнеза, общий осмотр, гинекологический осмотр с использованием функциональных проб, стандартное лабораторное обследование перед операцией, ультразвуковое исследование органов малого таза, кольпоскопию, при необходимости — консультацию смежных специалистов. Степень генитального пролапса указывали согласно классификации (POP-Q, 1996), разработанной международной группой исследователей, рекомендованной к практическому применению Международным обществом по удержанию мочи (International Continence Society, ICS).

Традиционная манчестерская операция выполнялась по стандартной методике. Варианты передней пластики

варьировали в зависимости от выраженности цистоцеле. Завершением операции являлась кольпоперинеорафия с леваторопластикой. Из задней стенки влагалища и кожи промежности выкраивался лоскут треугольной формы и отсепаровывался от подлежащих тканей острым путем. При наличии выраженного ректоцеле накладывались гофрирующие швы на переднюю стенку прямой кишки.

Модификация манчестерской операции, предложенная нашим коллективом (патент № 2533983 Способ коррекции пролапса гениталий в сочетании с элонгацией шейки матки), выполнялась следующим образом. Шейку матки фиксировали на пулевые щипцы и низводили. Расширителями Гегара увеличивали диаметр цервикального канала шейки матки с № 6 до № 10. Из слизистой оболочки передней стенки влагалища выкраивали лоскут овальной формы, начинающийся от точки на 1,5–2,0 см ниже уретры и заканчивающийся на уровне влагалищных сводов. Края разреза мобилизовывали. Мочевой пузырь отсепаровывали от шейки матки и слизистой оболочки влагалища, после чего тупым и острым путем формировали парауретральные каналы до obturatorных мембран. Далее разрез на слизистые оболочки влагалища продолжали циркулярно вокруг шейки матки. Кардинальные и крестцово-маточные связки пересекали и лигировали у основания. На нисходящие ветви маточных артерий накладывали прямые зажимы, после чего их пересекали и перевязывали (рис. 1). Мобилизованную часть шейки матки отсекали с формированием конуса к области внутреннего зева. Культю кардинальных связок подшивали к передней части шейки матки нерассасывающимися лигатурами. Затем на уровне клитора через запирательные отверстия по направлению к бедренным складкам проводили проводники с сетчатым имплантатом, представляющим собой узкую ленту. Проводники извлекали (рис. 2), а сетчатый имплантат фиксировали к шейке матки и культям кардинальных связок нерассасывающимися отдельными швами. После этого шейку матки фиксировали в малом тазу путем потягивания за свободные концы сетчатого имплантата. Шейку матки формировали при помощи наложения двух рассасывающихся швов по Штурмдорфу, на боковые отделы шейки матки накладывали

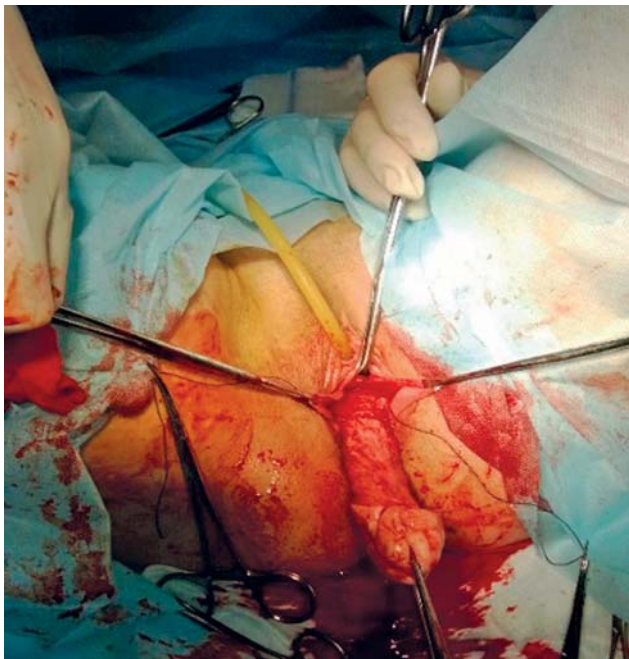


Рис. 1. Наложение прямых зажимов на нисходящие ветви маточных артерий

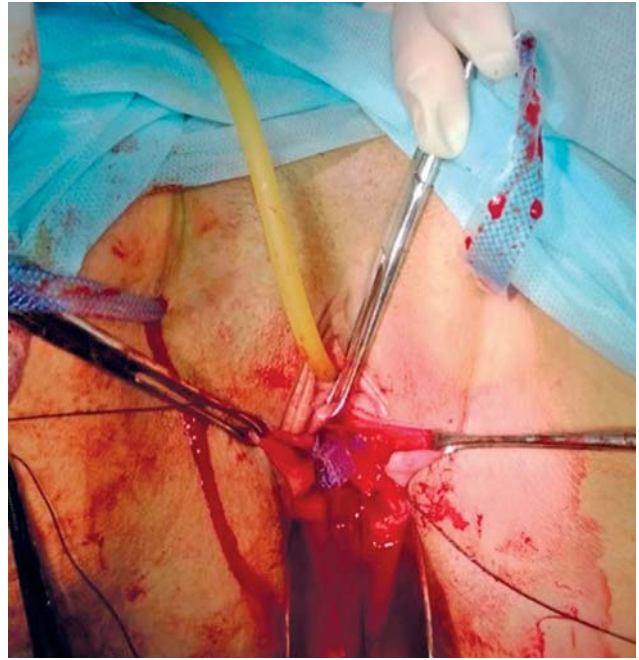


Рис. 2. Извлечение проводников

отдельные рассасывающиеся швы. Проприодимость канала шейки матки оценивали при помощи маточного зонда. Слизистую оболочку передней стенки влагалища восстанавливали отдельными рассасывающимися швами (рис. 3). При наличии выраженного ректоцеле (у 14 пациенток) выполняли заднюю пластику с использованием имплантата (alevate P). Остальным пациенткам выполняли заднюю кольпорафию с леваторопластикой по обычной методике. При сочетании ректоцеле с энтероцеле (у 5 пациенток) имплантат устанавливали не по классической схеме, а наоборот: длинную часть протеза разворачивали к культе шейки матки, моделировали по месту и фиксировали нерассасывающимися лигатурами к задней стенке культы под рассеченной и отсепарованной предварительно слизистой оболочкой заднего свода. Короткую часть имплантата фиксировали к передней стенке

415

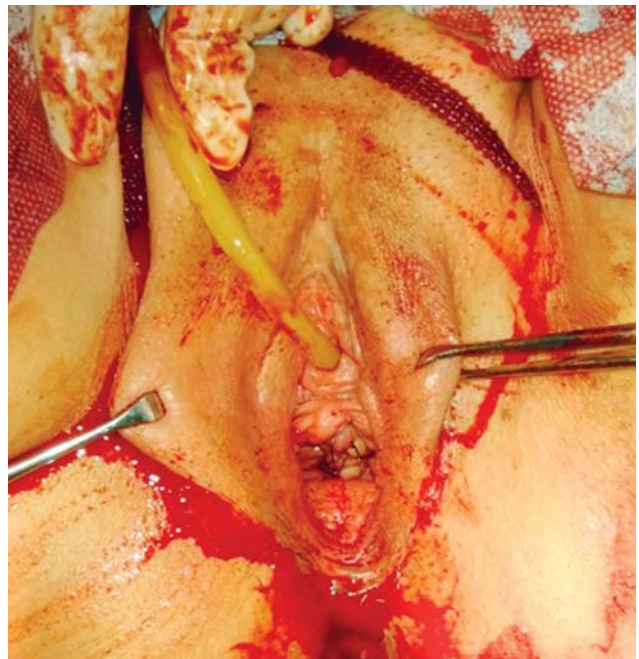


Рис. 3. Восстановление слизистой оболочки передней стенки влагалища отдельными рассасывающимися швами

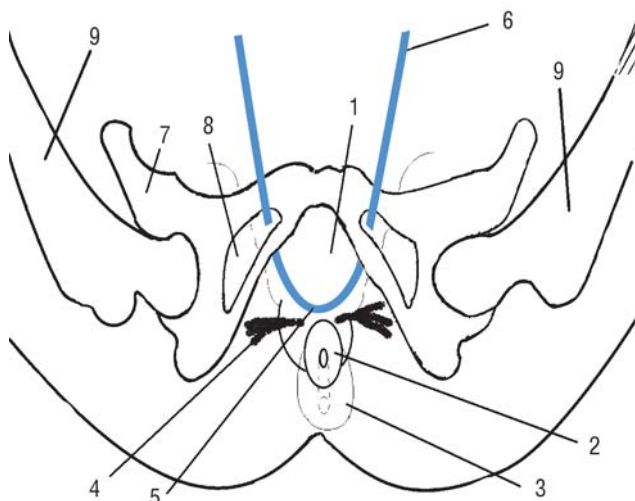


Рис. 4. Сетчатый имплантат, фиксированный к шейке матки и сакроспинальному комплексу

1 — тело матки; 2 — культя шейки матки; 3 — ампутированная часть шейки матки; 4 — культя кардинальных связок; 5 — средняя часть имплантата, пришитая к культям связок и к шейке матки; 6 — вывод ленты имплантата через разрез в бедренных складках; 7 — тазовая кость; 8 — запирательная мембрана; 9 — бедренная кость.

прямой кишки рассасывающимися лигатурами. Далее накладывали шов по Штурмдорфу на заднюю стенку шейки матки. Таким образом, мы укрепляли дугласов карман брюшины за счет сетки, фиксированной к шейке матки и сакроспинальному комплексу (рис. 4).

При отсутствии бестроакарных сетчатых систем протезе необходимой формы можно выкроить из проленовой сетки и также фиксировать к задней стенке шейки матки и сакроспинальным связкам за счет их прошивания.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено 10.12.2012 г. Локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» в рамках выполнения диссертационной работы «Клинические аспекты использования сетчатых имплантатов при хирургическом лечении женщин с генитальным пролапсом и элонгацией шейки матки» (исполнитель — Д.М. Ахмедова); выписка из протокола № 04-12.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакетов SPSS Statistics 17.0. Расчет описательной статистики и статистический анализ полученных данных проводились в соответствии со шкалой измерения признака и видом его распределения. Для выявления значимых различий нормально распределенных показателей, представленных в интервальной шкале, применялся t-критерий Стьюдента. Для показателей, представленных в порядковой шкале, применялись критерии Манна–Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых выборок). Мера линейной связи оценивалась с помощью 12 коэффициентов корреляции. Различия принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Возраст пациенток в обеих группах составил от 35 до 70 лет. При анализе жалоб обращал на себя внимание тот факт, что такие специфические проявления, как затрудненное мочеиспускание (5,3% в группе I и 5,6% в группе II) и запоры (7,9% в группе I), свидетельствующие о тазовой дисфункции и нарушении иннервации органов малого таза, фиксировались нами сравнительно редко, что можно объяснить наличием у обследованных больных начальных стадий тазового пролапса. Среди жалоб, связанных с нарушением мочеиспускания, несколько чаще указывалось учащенное мочеиспускание (у 18,4% женщин группы I и у 13,9% — II).

У 21 (44,7%) пациентки группы I и 12 (33,3%) группы II диагностирована I стадия пролапса, а у 26 (55,3%) пациенток группы I и 24 (66,7%) группы II имелись проявления II стадии пролапса. При этом вышеуказанные стадии пролапса сочетались с цистоцеле у 32 (68,1%) женщин группы I и 28 (77,8%) группы II. Ректоцеле было диагностировано у 19 (40,4%) и 16 (44,4%) пациенток групп I и II соответственно. В группе I у 5 (10,6%) женщин ректоцеле сочеталось с энтероцеле.

Длина влагалищной порции шейки матки у всех женщин составляла от 3 до 8 см ($5,3 \pm 1,4$ см).

Из анамнеза известно, что у 28 (59,6%) женщин группы I и у 21 (58,3%) группы II были тяжелые физические нагрузки, связанные с бытом или профессией. У 37 (44,6%) женщин [у 18 (38,3%) группы I и у 19 (52,8%) группы II] в анамнезе были самопроизвольные роды. В 40,9% случаев [у 19 (40,4%) группы I и у 15 (41,6%) группы II] предшествующие роды сопровождалась травмами промежности. В 24,1% случаев [у 12 (25,5%) женщины группы I и у 8 (22,2%) группы II] в родах была произведена эпизио- или перинеотомия. У 19 (22,9%) и 11 (23,4%) пациенток групп I и II соответственно в анамнезе были роды крупным плодом. У 17 (36,2%) пациенток группы I и у 12 (33,3%) группы II в анамнезе были варикозная болезнь и геморрой; у 12 (25,5%) и 8 (22,2%) — плоскостопие; у 4 (8,5%) и 2 (5,6%) пациенток групп I и II соответственно — грыжа передней брюшной стенки. Данные заболевания представляют собой несостоятельность соединительной ткани, играющую главную роль в патогенезе пролапса органов малого таза [7, 18, 19].

При выполнении промежуточного ультразвукового исследования длина шейки матки у женщин группы I варьировала от 5 до 11 см ($7,2 \pm 1,4$ см), у пациенток группы II — от 5,5 до 12 см ($7,1 \pm 1,2$ см). Рубцовая деформация шейки матки была выявлена у 12 (25,5%) и 11 (30,6%) пациенток групп I и II соответственно.

Сравнительную оценку оперативных вмешательств мы проводили, ориентируясь в первую очередь на такие клинические данные, как длительность послеоперационной госпитализации, продолжительность операции, величина интраоперационной кровопотери. Продолжительность операции была больше в группе II ($57,5 \pm 35,1$ мин) по сравнению с группой I ($47,8 \pm 26,2$ мин) (табл. 1).

Оценивая течение послеоперационного периода, можно отметить, что характеристики основных показателей периферической крови, динамика снижения послеоперационной лихорадки, изменение вида температурной кривой, нормализация качественных характеристик пульса, а также острофазовых показателей крови (изменения среднего количества лейкоцитов и их палочкоядерных форм, скорости оседания эритроцитов) в обеих группах больных практически не отличались (табл. 2).

Таблица 1. Клинические показатели оперативного вмешательства

Показатель	Группа I	Группа II
Послеоперационный период, сут	5,2±0,9	7,3±1,2
Время операции, мин	47,8±26,2	57,5±35,1
Общая кровопотеря, мл	181,6±46,9	163,7±32,9

Таблица 2. Динамика показателей крови у больных групп I и II

Показатель	Время, сут	Группа I	Группа II
Гемоглобин, г/л	До операции	122,6±12,3	126,5±15,2
	1–2	95,9±13,9	99,7±13,9
	7–8	99,2±14,7	103,9±14,1
Эритроциты, 10×6	До операции	4,3±0,3	4,1±0,6
	1–2	3,2±0,6	3,6±0,4
	7–8	3,5±0,4	3,6±0,7
Лейкоциты, 10×3	До операции	7,1±2,6	5,8±0,6
	1–2	12,5±4,2	13,5±3,2
	7–8	6,8±4,3	7,4±3,7
Палочкоядерные формы, 10×3	До операции	3,5±1,1	2,1±1,2
	1–2	5,0±1,6	6,3±1,7
	7–8	2,9±1,4	3,1±1,1
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	До операции	19,7±4,8	16,7±3,8
	1–2	23,2±9,9	27,7±7,5
	7–8	21,5±8,2	21,6±5,9
Общий белок, г/л	До операции	73,6±2,9	72,4±1,7
	1–2	68,5±4,36	67,1±3,2
	7–8	68,3±3,83	67,8±2,2
Мочевина, ммоль/л	До операции	4,18±0,24	3,82±0,14
	1–2	5,07±0,26	5,14±0,51
	7–8	5,23±0,41	4,64±0,67
Общий билирубин, мкмоль/л	До операции	11,5±2,6	9,8±1,4
	1–2	10,9±1,9	14,1±3,3
	7–8	15,1±2,5	13,4±4,6
Глюкоза, ммоль/л	До операции	4,4±0,3	4,5±0,4
	1–2	5,1±0,6	4,3±0,3
	7–8	4,3±0,4	4,7±0,5
Креатинин, ммоль/л	До операции	0,068±0,012	0,073±0,009
	1–2	0,083±0,017	0,088±0,013
	7–8	0,083±0,015	0,091±0,017

Осмотр проводили через 1, 3, 6, 12 и 24 мес после операции. Через 1 мес после операции жалобы на дискомфорт в области промежности предъявляли 15 (31,9%) пациенток в группе I и 11 (30,6%) — во II; 2 (4,3%) женщины в группе I и 3 (8,3%) — во II предъявляли жалобы на учащенное мочеиспускание, 2 (4,3%) и 1 (2,8%) соответственно — на затрудненное мочеиспускание. В течение 2–3 мес послеоперационного периода на фоне комплексной реабилитационной терапии частота и выраженность этих жалоб снижались.

Рецидив генитального пролапса был отмечен в группе I через 24 мес у 1 (2,1%) пациентки — опущение задней стенки влагалища, энтероцеле, в группе II — через 12 мес у 1 (2,8%) женщины — опущение задней стенки влагалища,

энтероцеле, через 24 мес — у 2 (5,6%). Следует отметить, что данные пациентки имели в анамнезе заболевания, связанные с изменением эпителиальной ткани, выстилающей шейку матки. Эффективность лечения генитального пролапса составила 97,9% в группе I и 91,7% — во II.

Количество послеоперационных осложнений является одним из важнейших критериев для оценки любой методики оперативного вмешательства. Гематомы промежности были диагностированы у 3 (6,2%) пациенток группы I в раннем послеоперационном периоде и у 4 (11,1%) — группы II. Однако значимых гематом, потребовавших вскрытия и опорожнения, выявлено не было. Тромбофлебит поверхностных вен нижних конечностей был отмечен у 1 (2,1%) женщины группы I.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Выбор применения данной модификации был обоснован такими несомненными достоинствами манчестерской операции, как создание предпосылок для восстановления нормального кровоснабжения во всех отделах матки, а также верхней и средней трети влагалища; изменение в результате операции везикоуретрального угла за счет смещения матки вперед, величину которого можно регулировать интраоперационно; создание дополнительной, достаточно мощной связочной структуры, несущей в себе одновременно фиксирующую и поддерживающую функции; возможность выполнения органосохраняющих операций с целью сохранения ментруальной функции.

Тяжелых послеоперационных осложнений после трансобтураторной цервикосуспензии выявлено не было. Длительность послеоперационной госпитализации была ниже в группе I и составила 5,2±0,9 сут по сравнению с 7,3±1,2 сут в группе II. Рецидивов тазового пролапса отмечено меньше после трансобтураторной цервикосу-

спензии (1 случай), 3 случая — после манчестерской операции. Эффективность хирургического лечения выше в группе I — 97,9% по сравнению с группой II — 91,7%.

Заключение

Таким образом, предложенная модификация технически проста в выполнении, не сопровождается тяжелыми послеоперационными осложнениями, не удлиняет времени операции (по сравнению со стандартной методикой), позволяет восстановить топографию органов малого таза и их нарушенные функции.

Источник финансирования

Исследование проведено на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекология. Национальное руководство / Под ред. Кулакова В.И., Манухина И.Б., Савельевой Г.М. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — 1150 с. [*Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Ed by Kulakov VI, Manukhin IB, Savel'va GM. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 1150 p. (In Russ).]
2. Гинекология по Эмилю Новаку / Под ред. Берека Д., Адаши И., Хиллард П. — М.: Практика; 2002. — 892 с. [Berek J, Adashi E, Hillard P, editors. *Novak's Gynecology*. Moscow: Praktika; 2002. 892 p. (In Russ).]
3. Кулавский В.А., Никитин Н.И. *Несостоятельность тазового дна женщин (клиника, диагностика, лечение, профилактика). Методические рекомендации*. — Уфа: БГМУ; 2015. — 78 с. [Kulavskii VA, Nikitin NI. *Nesostoyatel'nost' tazovogo dna zhen-shchin (klinika, diagnostika, lechenie, profilaktika). Metodicheskie rekomendatsii*. Ufa: BGMU; 2015. 78 p. (In Russ).]
4. Краснопольский В.И., Попов А.А. Вагинальная экстраперитонеальная кольпопексия (метод PROLIFT) новый взгляд на хирургию опущения и выпадения внутренних половых органов // *Акушерство и гинекология*. — 2007. — №2 — С. 51–55. [Krasnopol'skii VI, Popov AA. *Vaginal'naya ekstraperitoneal'naya kol'popexsiya (metod PROLIFT) novyi vzglyad na khirurgiyu opushcheniya i vypadeniya vnutrennikh polovykh organov*. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2007;(2):51–55. (In Russ).]
5. Bump RC, Mattiasson A, Bo K, et al. The standardization of terminology of female pelvic organ prolapse and pelvic floor dysfunction. *Am J Obst et Gynecol*. 1996;175(1):10–17. doi: 10.1016/S0002-9378(96)70243-0.
6. Weber AM, Richter HE. Pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol*. 2005;106(3):615–634. doi: 10.1097/01.AOG.0000175832.13266.bb.
7. Адамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Яроцкая Е.Л., и др. Клинические, морфологические, медико-биологические и генетические аспекты пролапса гениталий у женщин // *Проблемы репродукции*. — 2006. — №5 — С. 104–105. [Adamyan LV, Smol'nova TYu, Yarotskaya EL, et al. *Klinicheskie, morfolo-gicheskie, mediko-biologicheskie i genetieskie aspekty prolapsa genitalii u zhenshchin*. *Problemy reproduksii*. 2006;(5):104–105. (In Russ).]
8. Буянова С.Н., Савельев С.В., Федоров А.А. Роль ДСТ в патогенезе пролапса гениталий // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2008. — №S9 — С. 8–11. [Buyanova SN, Savel'ev SV, Fedorov AA. *Rol' DST v patogeneze prolapsa genitalii*. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2008;(S9):8–11. (In Russ).]
9. Херт В.Г. *Оперативная урогинекология* Пер. с англ. / Под ред. Лопаткина Н.А., Аполихина О.И. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2003. — 276 с. [Hurt WG, editor. *Urogynecologic surgery*. Transl. from English. Ed by Lopatkin N.A., Apolikhin O.I. Moscow: GEOTAR-Media; 2003. 276 p. (In Russ).]
10. Петрос П. *Женское тазовое дно. Функции, дисфункции и их лечение в соответствии с интегральной теорией*. Пер. с англ. / Под ред. Шкарупы Д.Д. — М.: МЕДпресс-информ; 2016. — 400 с. [Petros P. *The female pelvic floor*. Ed by Shkarupa D.D. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 400 p. (In Russ).]
11. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., и др. *Хирургическое лечение опущения и выпадения влагалища и матки / Сб. статей: Оперативная гинекология — хирургические энергии*. — М.; 2000. — С. 740–760. [Kulakov VI, Adamyan LV, Mynbaev OA, et al. *Khirurgicheskoe lechenie opushcheniya i vypadeniya vlagalishcha i matki*. In: *Operativnaya ginekologiya — khirurgicheskie energii*. Moscow: Meditsina; 2000. p. 740–760. (In Russ).]
12. Chen X, Tong X, Jiang M, et al. A modified inexpensive transobturator vaginal tape inside-out procedure versus tension-free vaginal tape for the treatment of SUI: a prospective comparative study. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(6):1461–1466. doi: 10.1007/s00404-011-1871-4.
13. Улисс К.Р. Атлас оперативной гинекологии. — М.: Медицинская литература; 2007. — 532 с. [Wheless CR. *Atlas of pelvic surgery*. Moscow: Meditsinskaya literatura; 2007. 532 p. (In Russ).]
14. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Шукина Н.А., Попов А.А. *Оперативная гинекология*. 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ; 2013. — 320 с. [Krasnopol'skii VI, Buyanova SN, Shchukina NA, Popov AA. *Operativnaya gynecologiya*. 2nd ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 320 p. (In Russ).]
15. Хирш Х.А., Кезер О., Икле Ф.А. *Оперативная гинекология. Атлас*. Пер. с англ. / Под ред. Кулакова В.И., Федорова И.В. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — 756 с. [Hirsch HA, Käser O, Ikl FA. *Atlas of gynecological surgery*. Transl. from English. Ed by Kulakov V.I., Fedorov I.V. Moscow: GEOTAR Media; 2007. 756 p. (In Russ).]
16. Murray S, Haverkorn RM, Lotan Y, Lemack GE. Mesh kits for anterior vaginal prolapse are not cost effective. *Int Urogynecol J*. 2011;22(4):447–452. doi: 10.1007/s00192-010-1291-1.

17. Nieminen K, Hiltunen R, Takala T, et al. Outcomes after anterior vaginal wall repair with mesh: a randomized, controlled trial with a 3 year follow-up. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3): 235.e1–235.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.030.
18. Куликовский В.Ф., Олейник Н.В. *Тазовый пролапс у женщин. Руководство для врачей.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — 255 с. [Kulikovskii FV, Oleinik NV. *Tazovyi prolaps u zhenshchin. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 255 p. (In Russ).]
19. Ashton-Miller JA, DeLancey JO. Functional anatomy of the female pelvic floor. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1101:266–296. doi: 10.1196/annals.1389.034.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ищенко Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, директор клиники акушерства и гинекологии им. И.Ф. Снегирёва Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-69-56, e-mai: liubella.2011@mail.ru, SPIN-код: 3294-3251, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3338-1113>

Александров Леонид Семёнович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-69-56, e-mai: liubella.2011@mail.ru, SPIN-код: 2738-9662, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2512-5785>

Ищенко Антон Анатольевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИО женского здоровья НИЦ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-69-56, e-mai: ra2001_2001@mail.ru, SPIN-код: 2306-4571, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4476-4972>

Худолей Евгения Павловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Адрес: 119435, Москва, ул. Еланского, д. 2, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-69-56, e-mai: evgenya2015@mail.ru, SPIN-код: 7464-4460, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0824-577X>

DOI: 10.15690/vramn731

А.Д. Воронова¹, О.В. Степанова², А.В. Чадин², И.В. Решетов³, В.П. Чехонин^{1, 2}

1 Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

2 Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, Москва, Российская Федерация

3 Университетская клиническая больница № 1 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Клеточная терапия при травмах спинного мозга

В обзоре уделяется внимание возможностям и наиболее перспективным направлениям клеточной терапии при травмах спинного мозга. Результаты экспериментальных работ и клинических исследований с использованием различных типов клеток — эмбриональных стволовых, индуцированных плюрипотентных, мезенхимальных стволовых, Шванновских, клеток обонятельной выстилки и др. — при травматических повреждениях спинного мозга во многих случаях продемонстрировали положительный терапевтический эффект с восстановлением сенсорной и моторной функций спинного мозга. Однако отмечено, что использование отдельных клеточных препаратов связано с определенными методическими и этическими проблемами, а применение некоторых типов клеток малоэффективно или приводит к нежелательным побочным эффектам. Наиболее перспективными показали себя клетки обонятельной выстилки, при этом процедура их получения доступна и безопасна для пациентов. Применение клеток обонятельной выстилки достаточно эффективно для восстановления двигательной функции вследствие ремиелинизации и регенерации аксонов после повреждения спинного мозга. Данные клетки являются тканеспецифичными и аутологичными, поскольку могут быть получены от пациента с травмой спинного мозга и после наращивания в культуре и направленной дифференцировки трансплантированы тому же самому пациенту. Такие преимущества клеток обонятельной выстилки открывают широкие возможности их применения в клеточной терапии при травмах спинного мозга.

Ключевые слова: клеточная терапия, травмы спинного мозга, обонятельная выстилка.

(Для цитирования: Воронова А.Д., Степанова О.В., Чадин А.В., Решетов И.В., Чехонин В.П. Клеточная терапия при травмах спинного мозга. Вестник РАМН. 2016;71(6):420–426. doi: 10.15690/vramn731)

420

Актуальность

Травматические повреждения спинного мозга — актуальная проблема современной нейробиологии и нейрохирургии в связи с постоянным ростом численности пострадавших от таких повреждений центральной нервной системы, высокой летальностью (до 41–85%) и инвалидизацией (80–85%). В большинстве случаев травмы спинного мозга являются результатом прямых механических повреждений, которые приводят как к частичной, так и полной потере подвижности и чувствительности тела [1].

Наиболее распространенными причинами травм спинного мозга являются дорожно-транспортные происшествия (40,4%), падения (27,9%), а также акты насилия (15%) [2]. Травматические повреждения спинного мозга приводят к последствиям, которые оказывают серьезное влияние на качество жизни пациентов: ухудшается не только их физическое, но и психосоциальное состояние.

По эпидемиологическим данным, в 80-х гг. прошлого столетия травмы спинного мозга были распространены в первую очередь среди молодых людей (средний возраст 29 лет), однако за последние три десятилетия значительно

A.D. Voronova¹, O.V. Stepanova², A.V. Chadin², I.V. Reshetov³, V.P. Chekhonin^{1, 2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The Cell Therapy in Traumatic Spinal Cord Injury

The opportunities and the most promising ways of using cellular technology in traumatic spinal cord injury are considered in this review. A large number of experimental and clinical studies with the use of different types of cells: embryonic stem cells, induced pluripotent stem cells, mesenchymal stem cells, Schwann cells, olfactory mucosa cells, and others — was conducted. The use of these types of cells in traumatic spinal cord injury treatment often demonstrated a positive therapeutic effect: the motor and sensory function recovery of the spinal cord. However, some types of cell preparations involve some methodological and ethical problems; some types of cell therapies are ineffective or give rise to side effects. These factors complicate the selection of optimal cell therapy for the traumatic spinal cord injury treatment. The most promising cells seem to be the cells of the olfactory mucosa. Getting the olfactory mucosa is considered to be a feasible and safe procedure for patients. The clinical application of the cells of the olfactory mucosa is effective in motor function recovery due to remyelination and axonal regeneration after spinal cord injury. These cells are tissue-specific and autologous since they can be obtained from a patient with spinal cord injury, and after cultivation, expansion, and directed differentiation they can be transplanted to the same patient. The presented benefits of olfactory mucosa cells open up the possibility for its clinical application in the cell therapy.

Key words: cell therapy, spinal cord injury, olfactory mucosa.

(For citation: Voronova AD, Stepanova OV, Chadin AV, Reshetov IV, Chekhonin VP. The Cell Therapy in Traumatic Spinal Cord Injury. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(6):420–426. doi: 10.15690/vramn731)

возросла доля взрослого населения в общем числе пациентов с повреждениями структур центральной нервной системы (средний возраст 45 лет). Среди всех возрастных групп наиболее часто травмы спинного мозга получают лица с параличом конечностей, из них пациенты с неполной тетраплегией составляют ~30,1%, с полной параплегией — 25,6%, с полной тетраплегией — 20,4%, с неполной параплегией — 18,5% [3].

Повреждения спинного мозга

Механизмы повреждения

Травмы спинного мозга приводят к его повреждениям, которые можно разделить на первичные и вторичные.

Первичное повреждение происходит непосредственно в момент механического воздействия на спинной мозг. Наиболее распространенные виды травматических повреждений — это контузия спинного мозга непосредственно в момент получения травмы или же продолжительная компрессия спинного мозга вследствие повреждения и смещения позвонков. В результате травмы развивается вторичное повреждение, когда основную роль играют воспалительные реакции, в которых задействованы различные клеточные и молекулярные механизмы.

Во *вторичном повреждении* различают острую фазу (два часа — двое суток), подострую (несколько дней — несколько недель) и хроническую (месяцы — годы) [4]. Острая фаза характеризуется наличием отеков, ишемией, воспалением, кровоизлияниями, продукцией активных форм кислорода и перекисным окислением липидов, демиелинизацией, гибелью большого числа нейронов, в том числе глутаматопосредованной гибелью нервных клеток, ионным дисбалансом, нарушением гематоэнцефалического барьера. Для подострой фазы характерными являются процессы инфильтрации макрофагами, активность микроглии и астроцитов, формирование рубца, а также процессы неоваскуляризации. Во время хронической фазы продолжают формироваться рубец, киста и ее полость. В результате этих патологических процессов происходит гибель большого числа нейронов [5]. Демиелинизация нейронов может приводить к полной и необратимой потере сенсомоторной функции, и эти изменения не поддаются лечению [6]. Кроме того, травмы спинного мозга могут привести к нарушениям дыхания вследствие денервации диафрагмы, функции мочевого пузыря, сердечной деятельности.

Диагностика повреждений

Для того чтобы выбрать правильную тактику лечения, необходимо определить уровень и характер нарушений в позвоночнике, степень и уровень спинномозговых повреждений, наличие сочетанных повреждений. В настоящее время мировым сообществом принята классификация Американской ассоциации спинальной травмы (American Spinal Injury Association / International Medical Society of Paraplegia, ASIA/IMSOP), которая позволяет в баллах определить тяжесть травмы спинного мозга при оценке сенсорной и моторной функции пациента [7, 8]. Для визуализации повреждений спинного мозга на сегодняшний день наиболее часто используют метод рентгенодиагностики, компьютерную и магнитно-резонансную томографию [9, 10]. Рентгенологическое и компьютерное томографическое исследование помогают диагностировать наличие переломов и повреждений позвоночника, однако данные методы не могут обеспечить визуализацию

травм связочного аппарата и очагов повреждения спинного мозга. Магнитно-резонансная томография является методом выбора для визуализации спинного мозга. Данный метод диагностики используется в основном для исключения скрытых травм и идентификации очага поражения спинного мозга [11].

В последние годы создан целый ряд экспериментальных моделей травм спинного мозга, которые позволяют проводить исследования в области клеточной терапии на животных. Экспериментальные работы по трансплантации клеток в спинной мозг проводят чаще всего на грызунах. Наиболее распространенными моделями травм спинного мозга являются контузионная и компрессионная травмы на уровне шейного и грудного отделов, латеральная или дорсальная гемисекция или полная транссекция. После трансплантации клеток в место повреждения необходимо провести оценку регенерации спинного мозга. Основным инструментом для оценки восстановления моторной и чувствительной функции является 21-балльная шкала открытого поля, разработанная D. Basso, M. Beattie и J. Bresnahan (BBB), которая позволяет изучить динамику восстановления опорно-двигательного аппарата с учетом ранней (BBB-оценка от 0 до 7), промежуточной (8–13) и поздней (14–21) фазы восстановления [12]. Выживаемость трансплантированных клеток, как и регенеративные процессы после повреждения можно изучить и оценить с помощью гистологических методов. В последнее время для оценки регенеративных процессов применяют метод магнитно-резонансной томографии.

Медикаментозное лечение и хирургическое вмешательство не всегда позволяют добиться желаемых результатов, поскольку при травматических повреждениях происходит гибель большого числа функциональных нейронов. В связи с этим перспективным направлением для лечения травм спинного мозга может стать клеточная терапия [13].

Клеточная терапия

Клеточная трансплантация может способствовать регенерации нейронов и посредством секреции нейротрофических факторов на месте повреждения снижать риск нарушений после травмы с целью повышения регенеративного потенциала, а также обеспечивать регенерацию аксонов, замещать утраченные нейроны и нейральные клетки [14]. В течение последних лет как на экспериментальных моделях, так и в клинических испытаниях было изучено влияние различных типов клеток на заживление травм спинного мозга. На экспериментальных моделях травм спинного мозга были изучены терапевтические эффекты введения эмбриональных стволовых (ЭСК), индуцированных плюрипотентных (иПСК), мезенхимальных стволовых (МСК), Шванновских клеток, клеток обонятельной выстилки и др. При создании клеточного препарата важными критериями являются его безопасность и терапевтическая эффективность. Основные побочные эффекты при трансплантации — образование тератом, что связано с неконтролируемой клеточной пролиферацией стволовых клеток [15, 16], и иммунологическая реакция организма на алло- или ксеногенный препарат. Таким образом, наиболее предпочтительными для трансплантации считаются аутологичные клетки. При этом необходимо соблюдать протоколы получения, культивирования, криоконсервации, хранения клеток; проводить окончательное тестирование клеток, особенно в случае их генетической модификации [17].

Эмбриональные стволовые клетки

Эмбриональные стволовые клетки являются плюрипотентными, могут быть получены из внутренней клеточной массы эмбриона на ранних стадиях развития [18]. По сравнению со стволовыми клетками, полученными от взрослого организма, ЭСК способны к дифференцировке в клетки всех трех зародышевых листков и, в конечном счете, могут генерировать все типы клеток организма [19]. Были проведены экспериментальные работы по трансплантации ЭСК в поврежденный спинной мозг мышей и человека и выявлены регенерация аксонов и восстановление моторной функции [5]. Однако применение ЭСК не может быть рекомендовано к широкому клиническому применению по ряду причин. Трансплантация ЭСК угрожает образованием тератом, что связано с неконтролируемой клеточной пролиферацией. Кроме того, трансплантированные ЭСК могут быть отторгнуты взрослым организмом, в связи с чем может потребоваться длительная иммуносупрессивная терапия. Помимо этого, существуют этические и религиозные ограничения, связанные с применением ЭСК [17].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки — это соматические клетки, которые получают путем генетических модификаций, активирующих экспрессию главных транскрипционных факторов, запускающих переход клетки в мультипотентное состояние, подобное эмбриональным стволовым клеткам. Этот метод был разработан в 2006 г. К. Takahashi и S. Yamanaka на фибробластах мышей с помощью ретровирусной трансфекции 24 транскрипционных факторов. В настоящее время иПСК можно получить из соматических клеток, полученных от различных видов, в том числе мышей, крыс, макаки резус и человека путем индукции всего 4 транскрипционных факторов [20]: SOX2 [(sex-determining region Y)-box2], Klf4 (Kruppel-like factor), Oct3/4 (Octamer-binding transcription factor 3/4) и C-Мyc [21, 22]. Использование иПСК имеет ряд преимуществ по сравнению с эмбриональными стволовыми клетками, так как их получение связано с меньшим количеством этических проблем и меньшим риском иммунологического отторжения, поэтому может быть более предпочтительным в регенеративной медицине [5]. В многочисленных экспериментальных исследованиях с использованием иПСК были получены обнадеживающие результаты по регенерации спинного мозга после повреждения. В результате трансплантации в поврежденный спинной мозг мышей нейральных стволовых/прогениторных клеток (НСПК), полученных из иПСК человека, было обнаружено, что трансплантированные клетки выживают, образуя синапсы с нейронами спинного мозга реципиента, и способствуют регенерации аксонов [23, 24]. В другом исследовании [25] было показано, что трансплантация НСПК, полученных из иПСК человека, в область повреждения спинного мозга мышей способствует восстановлению утраченных функций, что связано с дифференцировкой трансплантированных клеток в нейроны (52%), астроциты (31%) и олигодендроциты (26%). Однако широкое использование иПСК для клеточной терапии в клинической практике пока ограничивается рядом проблем, основной из которых является риск образования тератом в организме. Кроме того, современные методы перепрограммирования дают очень низкий выход иПСК, а для терапии необходимо их большое количество.

Мезенхимальные стволовые клетки

Мезенхимальные стволовые клетки — мультипотентные клетки, способные к самообновлению, — впервые были обнаружены в костном мозге [26, 27]. На сегодняшний день МСК получают также из жировой ткани, амниотической жидкости, плаценты, пуповинной крови, а также из некоторых эмбриональных органов, включая печень и селезенку. МСК считаются перспективными для исследований эффективности терапии травм спинного мозга, поскольку обладают следующими преимуществами: синтезируют ряд цитокинов, которые стимулируют и поддерживают рост нейронов, таких как нейротрофический фактор мозга (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) и фактор роста нервов (Nerve growth factor, NGF), а также фактор роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) — сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования ангиогенеза [28]. Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что трансплантированные МСК способны синтезировать в зоне поражения компоненты внеклеточного матрикса, например ламинин, фибронектин и коллаген, которые способствуют уменьшению полости кисты [29]. В экспериментальных исследованиях по регенерации спинного мозга после повреждения было показано, что их трансплантация приводит к процессу ремиелинизации и может способствовать росту аксонов [30]. Кроме того, наращивание большого количества клеток для трансплантации возможно в относительно короткие сроки: процедура получения МСК и их криоконсервации является достаточно простой, а клетки сохраняют свой регенеративный потенциал после размораживания с минимальными потерями [5]. Несмотря на то, что трансплантация МСК при травмах спинного мозга показала некоторые обнадеживающие результаты в экспериментах на животных, в клинических испытаниях данные клетки оказались неэффективными; кроме того, были зафиксированы некоторые побочные эффекты [31–33], такие как, например, нейропатическая боль. Таким образом, безопасность применения МСК, развитие нежелательных явлений и эффективность терапии должны быть тщательно изучены на экспериментальных моделях перед возможным началом следующих клинических испытаний.

Шванновские клетки

Шванновские клетки являются разновидностью олигодендроглии, осуществляя миелинизацию аксонов в периферической нервной системе. Первая трансплантация Шванновских клеток в спинной мозг крыс была проведена научной группой I.D. Duncan в 1981 г. [34], и с тех пор материал был изучен на различных экспериментальных моделях повреждения спинного мозга. В результате было обнаружено, что Шванновские клетки способствуют ремиелинизации аксонов и создают окружение для регенерации и роста нервных волокон. Однако далеко не во всех работах удалось получить позитивные и обнадеживающие результаты. С использованием Шванновских клеток было проведено несколько клинических испытаний, хотя полученные результаты продемонстрировали безопасность использования данных клеток, никаких значительных улучшений у пациентов не наблюдалось [5].

В результате применения перечисленных типов клеток были получены некоторые положительные результаты, но на данный момент накоплено недостаточно данных о безопасности и эффективности их применения в клинической практике.

Таким образом, на сегодняшний день не существует оптимального клеточного препарата для терапии травм спинного мозга.

Клетки обонятельной выстилки как потенциальный источник клеток в терапии травм спинного мозга

На сегодняшний день еще одним потенциальным источником клеток для клеточной терапии травм спинного мозга является обонятельная выстилка носа. Эти клетки обладают рядом преимуществ и рассматриваются учеными как наиболее перспективные в терапии травматических повреждений спинного мозга. Обонятельная выстилка состоит из обонятельного эпителия и собственной пластинки. Обонятельный эпителий млекопитающих является многоядным и состоит из трех слоев — апикального, промежуточного и базального. В базальном слое содержатся нейральные стволовые/прогениторные клетки, которые представлены горизонтальными и шаровидными клетками. Эти клетки являются мультипотентными предшественниками и способны дифференцироваться во все типы клеток обонятельного эпителия, в том числе в зрелые нейроны, а также в глиальные клетки.

Для проведения экспериментальных исследований по регенерации спинного мозга после повреждения обычно используют нейросферы, полученные из НСПК обонятельного эпителия *in vitro*. Существуют различные протоколы для получения достаточного количества нейросфер [35–37]. Серия экспериментов *in vitro* показала, что клетки, образующие нейросферы, имеют характеристики нейральных прогениторных клеток, они быстро делятся и имеют высокий уровень выживаемости [38–40], способны дифференцироваться в нейрональные или глиальные клеточные линии в зависимости от условий культивирования [41–43]. Кроме того, клетки, образующие нейросферы, продуцируют NGF и BDNF

вне зависимости от пассажа, возраста или пола донора [44]. Было проведено несколько экспериментальных работ по трансплантации нейросфер в поврежденный спинной мозг. После частичной гемисекции в шейном отделе крыс было обнаружено, что клетки выживают, мигрируют и интегрируются в спинной мозг хозяина, защищают аксоны нейронов руброспинального тракта, а также способствуют регенерации аксонов, что приводит к восстановлению функций [44, 45]. В данных экспериментальных работах были получены положительные результаты по применению НСПК обонятельного эпителия в регенерации спинного мозга, однако этих данных недостаточно, чтобы пользоваться ими в клинической практике. Таким образом, необходимы дальнейшие экспериментальные исследования по регенерации спинного мозга с использованием нейральных стволовых/прогениторных клеток.

В собственной пластинке обонятельной выстилки содержатся обкладочные клетки, регенеративный потенциал которых при травмах спинного мозга активно изучается с конца прошлого века [46, 47]. Обкладочные клетки представляют собой высокоспециализированные клетки, которые сходны по своим морфологическим и биохимическим характеристикам со Шванновскими клетками и с астроцитами. Им свойственна экспрессия астроцитарного маркера — кислого глиального фибриллярного белка и олигодендроцитарного — низкоаффинного рецептора фактора роста нервов. Такие особенности обкладочных клеток позволяют им выполнять разнообразные функции: создавать микроокружение для нейронов, способствовать росту аксонов и ремиелинизации нервных волокон [48]. Их способность поддерживать нейрональную регенерацию позволяет рассматривать их в качестве источника для терапии травм спинного мозга.

На данный момент обкладочные клетки обонятельной выстилки были изучены *in vitro* и протестированы *in vivo* на различных экспериментальных моделях травм спинного мозга (табл.).

Таблица. *In vivo* трансплантация обкладочных клеток на различных экспериментальных моделях травмы спинного мозга

Исследование	Модель, крысы	Что вводили	Эффект
[49]	Контузионная травма на уровне С7	Обкладочные клетки крыс	Частичное восстановление моторной функции
[50]	Полная транссекция на уровне Т9	Собственная пластинка крыс (обонятельный участок + респираторный)	Ремиелинизация аксонов
[51]	Полная транссекция на уровне Т10	Целиком обонятельные выстилки крыс	Частичная ремиелинизация аксонов и восстановление моторной функции
[52]	Контузионная травма на уровне Т10	Собственная пластинка крыс (обонятельный участок + респираторный)	Ремиелинизация аксонов
[53]	Контузионная травма на уровне Т10	Обкладочные клетки из собственной пластинки крыс	Ремиелинизация аксонов и формирование рубца
[54]	Гемисекция на уровне Т10	Обкладочные клетки крыс	Восстановление моторных функций передних конечностей
[55]	Латеральная гемисекция на уровне L3	Обкладочные клетки крыс	Аксональная регенерация, ремиелинизация аксонов
[56]	Контузионная травма на уровне Т10	Обкладочные клетки крыс	Ремиелинизация аксонов, улучшение моторной функции
[57]	Дорсолатеральная гемисекция на уровне С4	Обкладочные клетки мышей из собственной пластинки	Ремиелинизация и формирование рубца

В многочисленных экспериментальных работах по трансплантации обкладочных клеток были получены положительные результаты. Было показано, как происходит восстановление моторных функций передних конечностей крыс [56], восстановление сенсорных функций [58]. М. Richter и колл. трансплантировали обкладочные клетки мышцей в поврежденный спинной мозг крыс, в результате чего наблюдали уменьшение площади повреждения, регенерацию аксонов и ремиелинизацию нервных волокон [52]. Однако в некоторых работах по трансплантации обкладочных клеток в спинной мозг были получены противоречивые результаты. Так, J. Collazos-Castro и колл. [49] при трансплантации обкладочных клеток обонятельной выстилки крыс в экспериментальной контузионной травме спинного мозга не наблюдали регенерации нейронов или ремиелинизации нервных волокон, однако они продемонстрировали частичное улучшение моторных функций. Группой X. Zhang было показано, что трансплантация обкладочных клеток из собственной пластинки может косвенно способствовать восстановлению тканей, регенерации аксонов и ремиелинизации нервных волокон и уменьшать полость кисты, образованную в результате повреждения. Однако восстановления моторной функции [53], регенерации нейронов и ремиелинизации аксонов [57] ученые не наблюдали. Возможно, эффективность применения обкладочных клеток зависит от фазы вторичного повреждения спинного мозга (острая, подострая, хроническая) и может быть значительно повышена при совместном применении с другими типами клеток. Используемые методы и продолжительность предварительного культивирования могут также оказать влияние на выживаемость трансплантируемых клеток, их свойства нейропротекции, экспрессию нейротрофических факторов, рост аксонов и ремиелинизацию нервных волокон [53].

Помимо использования обкладочных клеток, отдельно существуют работы, в которых взрослым крысам при травмах спинного мозга трансплантировали либо обонятельную выстилку целиком [59], либо кусочки собственной пластинки [51, 56]. При этом наблюдали положительные эффекты, такие как ремиелинизация нервных волокон и частичное восстановление моторной функции задних конечностей.

Помимо исследований на экспериментальных моделях, было проведено несколько клинических испытаний, которые продемонстрировали, что трансплантация аутологичных обкладочных клеток является безопасной процедурой, применимой для лечения пациентов [60–62]. В фазе I клинических испытаний по ауто трансплантации обкладочных клеток обонятельной выстилки в поврежденный спинной мозг было обнаружено, что у пациентов с хроническими травмами спинного мозга не выявлено каких-либо неблагоприятных медицинских или хирургических осложнений от процедуры, таких как невропатическая боль или неврологическое повреждение [63]. В другом исследовании было продемонстрировано, что происходит улучшение моторной функции у пациентов с повреждением спинного мозга после трансплантации аутологичной ткани обонятельной выстилки целиком (без предварительной ферментационной обработки и культивирования) [62]. F. Huang и колл. [64] сообщили об улучшении показателей как моторной, так и сенсорной функции у пациентов в возрасте от 2 до 64 лет с травмами спинного мозга после трансплантации эмбриональных обкладочных клеток обонятельной выстилки человека [65]. Другими группами ученых [60, 66] были выполнены трансплантации клеток обонятельной выстилки с целью заполнить область поражения. Результаты работы пока-

зали, что у некоторых пациентов происходило частичное восстановление моторной и сенсорной функции, однако наблюдались некоторые побочные эффекты, такие как невропатическая боль.

Хотя на сегодняшний день можно сказать, что полученные обнадеживающие данные по трансплантации обкладочных клеток в спинной мозг, в клинические испытания необходимо включать большее количество пациентов, чтобы можно было подтвердить реализуемость и эффективность терапии.

Не так давно в собственной пластинке обонятельной выстилки были найдены мезенхимальные стволовые клетки. Исследования мезенхимальных стволовых клеток, полученных из собственной пластинки грызунов и человека, показали, что МСК способны генерировать различные типы клеток, в том числе нейроны, обкладочные и другие глиальные клетки как в процессе развития, так и при регенерации обонятельной выстилки [35]. Как известно, МСК, полученные из других источников, активно применяются в исследованиях по регенерации спинного мозга после повреждения. Однако пока нет данных по использованию МСК из собственной пластинки обонятельной выстилки для клеточной терапии травм спинного мозга. Таким образом, обонятельная выстилка содержит сразу несколько типов клеток, которые могут быть применены для создания клеточного препарата: нейральные стволовые/прогениторные клетки, обкладочные и мезенхимальные стволовые клетки. Перспективным направлением их применения может являться совместное введение данных типов клеток в область повреждения.

Заключение

Суммируя вышеизложенное, нейральные стволовые / прогениторные клетки и обкладочные клетки обонятельной выстилки носа могут быть рекомендованы для получения оптимального клеточного препарата при травмах спинного мозга. Эти клетки обладают рядом преимуществ перед другими типами клеток. Получение обонятельной выстилки является процедурой доступной и безопасной: у пациентов не происходит нарушения обоняния благодаря высокой регенерационной способности слизистой оболочки. Применение клеток обонятельной выстилки достаточно эффективно для восстановления двигательной функции вследствие ремиелинизации и регенерации аксонов после повреждения спинного мозга. Данные клетки являются тканеспецифичными и аутологичными, так как они могут быть получены от пациента с травмой спинного мозга и после культивирования и направленной дифференцировки трансплантированы тому же самому пациенту.

Источник финансирования

Настоящая статья публикуется в рамках выполнения государственного задания, утвержденного на 2016 г., от 22.01.2016; тема: «Изучение патогенеза нервных и психических заболеваний в эксперименте и клинике с целью создания инновационных методов диагностики и терапии нервно-психических заболеваний».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yip PK, Malaspina A. Spinal cord trauma and the molecular point of no return. *Mol Neurodegener.* 2012;7:6. doi: 10.1186/1750-1326-7-6.
2. Spinal cord injury facts and figures at a glance. *J Spinal Cord Med.* 2012;35(4):197–198. doi: 10.1179/1079026812Z.00000000063.
3. van Middendorp JJ, Goss B, Urquhart S, et al. Diagnosis and prognosis of traumatic spinal cord injury. *Global Spine J.* 2011;1(1):1–8. doi: 10.1055/s-0031-1296049.
4. Oyinbo CA. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: a nugget of this multiply cascade. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2011;71(2):281–299.
5. Li J, Lepski G. Cell transplantation for spinal cord injury: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2013;2013:786475. doi: 10.1155/2013/786475.
6. Tello Velasquez J, Ekberg JAK, St John JA. *Transplantation of olfactory ensheathing cells in spinal cord injury.* In: Zhao LR, Zhang JH, editors. *Cellular therapy for stroke and CNS injuries.* Springer International Publishing; 2014. p. 277–309. doi: 10.1007/978-3-319-11481-1_13.
7. Curt A, Dietz V. Ambulatory capacity in spinal cord injury: significance of somatosensory evoked potentials and ASIA protocol in predicting outcome. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78(1):39–43. doi: 10.1016/s0003-9993(97)90007-1.
8. van Middendorp JJ, Hosman AJ, Pouw MH, et al. Is determination between complete and incomplete traumatic spinal cord injury clinically relevant? Validation of the ASIA sacral sparing criteria in a prospective cohort of 432 patients. *Spinal Cord.* 2009;47(11):809–816. doi: 10.1038/sc.2009.44.
9. Demaerel P. Magnetic resonance imaging of spinal cord trauma: a pictorial essay. *Neuroradiology.* 2006;48(4):223–232. doi: 10.1007/s00234-005-0039-y.
10. ninds.nih.gov [Internet]. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Spinal Cord Injury: Hope Through Research [updated 2016 Apr 5; cited 2016 Sep 12]. Available from: http://www.ninds.nih.gov/disorders/sci/detail_sci.htm.
11. Bozzo A, Marcoux J, Radhakrishna M, et al. The role of magnetic resonance imaging in the management of acute spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2011;28(8):1401–1411. doi: 10.1089/neu.2009.1236.
12. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats. *J Neurotrauma.* 1995;12(1):1–21. doi: 10.1089/neu.1995.12.1.
13. Park DH, Lee JH, Borlongan CV, et al. Transplantation of umbilical cord blood stem cells for treating spinal cord injury. *Stem Cell Rev.* 2011;7(1):181–194. doi: 10.1007/s12015-010-9163-0.
14. Pearce DD, Bunge MB. Designing cell- and gene-based regeneration strategies to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma.* 2006;23(3-4):438–452. doi: 10.1089/neu.2006.23.437.
15. Ray S, Atkuri KR, Deb-Basu D, et al. MYC can induce DNA breaks in vivo and in vitro independent of reactive oxygen species. *Cancer Res.* 2006;66(13):6598–6605. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3115.
16. Shiras A, Chettiar ST, Shepal V, et al. Spontaneous transformation of human adult nontumorigenic stem cells to cancer stem cells is driven by genomic instability in a human model of glioblastoma. *Stem Cells.* 2007;25(6):1478–1489. doi: 10.1634/stemcells.2006-0585.
17. Маккирини П., Кондратьева Е. Особенности этической экспертизы при планировании и проведении клинических исследований в регенеративной медицине // *Гены и клетки.* — 2011. — Т.6. — №4 — С. 111–118. [Makkiarini P, Kondrat'eva E. Osobennosti eticheskoi ekspertizy pri planirovanii i provedenii klinicheskikh issledovaniy v regenerativnoi meditsine. *Genes and cells.* 2011;6(4):111–118. (In Russ).]
18. Blair K, Wray J, Smith A. The liberation of embryonic stem cells. *PLoS Genet.* 2011;7(4):e1002019. doi: 10.1371/journal.pgen.1002019.
19. Puri MC, Nagy A. Concise review: Embryonic stem cells versus induced pluripotent stem cells: the game is on. *Stem Cells.* 2012;30(1):10–14. doi: 10.1002/stem.788.
20. Salewski R, Emrani H, Fehlings MG. *Neural stem/progenitor cells for spinal cord regeneration* [Internet]. In: Wislet-Gendebien S, editor. *Trends in cell signaling pathways in neuronal fate decision.* InTech; 2013. doi: 10.5772/3445 [cited 2016 Sep 12]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/trends-in-cell-signaling-pathways-in-neuronal-fate-decision/neural-stem-progenitor-cells-for-spinal-cord-regeneration>.
21. Nishikawa S, Goldstein RA, Nierras CR. The promise of human induced pluripotent stem cells for research and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(9):725–729. doi: 10.1038/nrm2466.
22. Park IH, Zhao R, West JA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature.* 2008;451(7175):141–146. doi: 10.1038/nature06534.
23. Nori S, Okada Y, Yasuda A, et al. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(40):16825–16830. doi: 10.1073/pnas.1108077108.
24. Fujimoto Y, Abematsu M, Falk A, et al. Treatment of a mouse model of spinal cord injury by transplantation of human induced pluripotent stem cell-derived long-term self-renewing neuroepithelial-like stem cells. *Stem Cells.* 2012;30(6):1163–1173. doi: 10.1002/stem.1083.
25. Kobayashi Y, Okada Y, Itakura G, et al. Pre-evaluated safe human iPSC-derived neural stem cells promote functional recovery after spinal cord injury in common marmoset without tumorigenicity. *PLoS One.* 2012;7(12):e52787. doi: 10.1371/journal.pone.0052787.
26. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science.* 1997;276(5309):71–74. doi: 10.1126/science.276.5309.71.
27. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN, et al. Precursors for fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. *Exp Hematol.* 1974;2(2):83–92.
28. Hsieh JY, Wang HW, Chang SJ, et al. Mesenchymal stem cells from human umbilical cord express preferentially secreted factors related to neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis. *PLoS One.* 2013;8(8):e72604. doi: 10.1371/journal.pone.0072604.
29. Wright KT, El Masri W, Osman A, et al. Concise review: Bone marrow for the treatment of spinal cord injury: mechanisms and clinical applications. *Stem Cells.* 2011;29(2):169–178. doi: 10.1002/stem.570.
30. Malgieri A, Kantzari E, Patrizi MP, Gambardella S. Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. *Int J Clin Exp Med.* 2010;3(4):248–269.
31. Ichim TE, Solano F, Lara F, et al. Feasibility of combination allogeneic stem cell therapy for spinal cord injury: a case report. *Int Arch Med.* 2010;3:30. doi: 10.1186/1755-7682-3-30.
32. Kishik NA, Gabr H, Hamdy S, et al. Case control series of intrathecal autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy for chronic spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010;24(8):702–708. doi: 10.1177/1545968310369801.
33. Bhanot Y, Rao S, Ghosh D, et al. Autologous mesenchymal stem cells in chronic spinal cord injury. *Br J Neurosurg.* 2011;25(4):516–522. doi: 10.3109/02688697.2010.550658.
34. Tetzlaff W, Okon EB, Karimi-Abdolrezaee S, et al. A systematic review of cellular transplantation therapies for spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2011;28(8):1611–1682. doi: 10.1089/neu.2009.1177.
35. Borgmann-Winter K, Willard SL, Sinclair D, et al. Translational potential of olfactory mucosa for the study of neuropsychiatric illness. *Transl Psychiatry.* 2015;5:e527. doi: 10.1038/tp.2014.141.
36. Winstead W, Marshall CT, Lu CL, et al. Endoscopic biopsy of human olfactory epithelium as a source of progenitor cells. *Am J Rhinol.* 2005;19(1):83–90.
37. Girard SD, Deveze A, Nivet E, et al. Isolating nasal olfactory stem cells from rodents or humans. *J Vis Exp.* 2011;(54):e2762. doi: 10.3791/2762.
38. Zhang X, Klueber KM, Guo Z, et al. Adult human olfactory neural progenitors cultured in defined medium. *Exp Neurol.* 2004;186(2):112–123. doi: 10.1016/j.expneurol.2003.10.022.
39. Marshall CT, Guo Z, Lu C, et al. Human adult olfactory neuroepithelial derived progenitors retain telomerase activity and lack apoptotic activity. *Brain Res.* 2005;1045(1-2):45–56. doi: 10.1016/j.brainres.2005.03.041.
40. Othman M, Lu C, Klueber K, et al. Clonal analysis of adult human olfactory neurosphere forming cells. *Biotech Histochem.* 2005;80(5-6):189–200. doi: 10.1080/10520290500469777.
41. Zhang X, Cai J, Klueber KM, et al. Induction of oligodendrocytes from adult human olfactory epithelial-derived progenitors by transcription factors. *Stem Cells.* 2005;23(3):442–453. doi: 10.1634/stemcells.2004-0274.
42. Zhang X, Cai J, Klueber KM, et al. Role of transcription factors in motoneuron differentiation of adult human olfactory

- neuroepithelial-derived progenitors. *Stem Cells*. 2006;24(2):434–442. doi: 10.1634/stemcells.2005-0171.
43. Zhang X, Klueber KM, Guo Z, et al. Induction of neuronal differentiation of adult human olfactory neuroepithelial-derived progenitors. *Brain Res*. 2006;1073–1074:109–119. doi: 10.1016/j.brainres.2005.12.059.
 44. Xiao M, Klueber KM, Lu C, et al. Human adult olfactory neural progenitors rescue axotomized rodent rubrospinal neurons and promote functional recovery. *Exp Neurol*. 2005;194(1):12–30. doi: 10.1016/j.expneurol.2005.01.021.
 45. Xiao M, Klueber KM, Guo Z, et al. Human adult olfactory neural progenitors promote axotomized rubrospinal tract axonal reinnervation and locomotor recovery. *Neurobiol Dis*. 2007;26(2):363–374. doi: 10.1016/j.nbd.2007.01.012.
 46. Barnett SC, Riddell JS. Olfactory ensheathing cell transplantation as a strategy for spinal cord repair — what can it achieve? *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(3):152–161. doi: 10.1038/ncpneuro0447.
 47. Mackay-Sim A, St John JA. Olfactory ensheathing cells from the nose: clinical application in human spinal cord injuries. *Exp Neurol*. 2011;229(1):174–180. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.08.025.
 48. Roisen FJ, Klueber KM, Lu CL, et al. Adult human olfactory stem cells. *Brain Res*. 2001;890(1):11–22. doi: 10.1016/S0006-8993(00)03016-X.
 49. Collazos-Castro JE, Muñetón-Gómez VC, Nieto-Sampedro M. Olfactory glia transplantation into cervical spinal cord contusion injuries. *J Neurosurg Spine*. 2005;3(4):308–317. doi: 10.3171/spi.2005.3.4.0308.
 50. Tharion G, Indirani K, Durai M, et al. Motor recovery following olfactory ensheathing cell transplantation in rats with spinal cord injury. *Neurol India*. 2011;59(4):566–572. doi: 10.4103/0028-3886.84339.
 51. Yamamoto M, Raisman G, Li D, Li Y. Transplanted olfactory mucosal cells restore paw reaching function without regeneration of severed corticospinal tract fibres across the lesion. *Brain Res*. 2009;1303:26–31. doi: 10.1016/j.brainres.2009.09.073.
 52. Richter MW, Fletcher PA, Liu J, et al. Lamina propria and olfactory bulb ensheathing cells exhibit differential integration and migration and promote differential axon sprouting in the lesioned spinal cord. *J Neurosci*. 2005;25(46):10700–10711. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3632-05.2005.
 53. Zhang SX, Huang F, Gates M, Holmberg EG. Scar ablation combined with LP/OEC transplantation promotes anatomical recovery and P0-positive myelination in chronically contused spinal cord of rats. *Brain Res*. 2011;1399:1–14. doi: 10.1016/j.brainres.2011.05.005.
 54. Novikova LN, Lobov S, Wiberg M, Novikov LN. Efficacy of olfactory ensheathing cells to support regeneration after spinal cord injury is influenced by method of culture preparation. *Exp Neurol*. 2011;229(1):132–142. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.09.021.
 55. Aoki M, Kishima H, Yoshimura K, et al. Limited functional recovery in rats with complete spinal cord injury after transplantation of whole-layer olfactory mucosa: laboratory investigation. *J Neurosurg Spine*. 2010;12(2):122–130. doi: 10.3171/2009.9.SPINE09233.
 56. Centenaro LA, Jaeger Mda C, Ilha J, et al. Olfactory and respiratory lamina propria transplantation after spinal cord transection in rats: effects on functional recovery and axonal regeneration. *Brain Res*. 2011;1426:54–72. doi: 10.1016/j.brainres.2011.09.054.
 57. Zhang SX, Huang F, Gates M, et al. Histological repair of damaged spinal cord tissue from chronic contusion injury of rat: a LM observation. *Histol Histopathol*. 2011;26(1):45–58. doi: 10.14670/HH-26.45.
 58. Toft A, Scott DT, Barnett SC, Riddell JS. Electrophysiological evidence that olfactory cell transplants improve function after spinal cord injury. *Brain*. 2007;130(Pt 4):970–984. doi: 10.1093/brain/awm040.
 59. Yan H, Bunge MB, Wood PM, Plant GW. Mitogenic response of adult rat olfactory ensheathing glia to four growth factors. *Glia*. 2001;33(4):334–342. doi: 10.1002/1098-1136(20010315)33:4<334::aid-glia1032>3.0.co;2-i.
 60. Feron F, Perry C, Cochrane J, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. *Brain*. 2005;128(Pt 12):2951–2960. doi: 10.1093/brain/awh657.
 61. Lima C, Pratas-Vital J, Escada P, et al. Olfactory mucosa autografts in human spinal cord injury: a pilot clinical study. *J Spinal Cord Med*. 2006;29(3):191–203. doi: 10.1080/10790268.2006.11753874.
 62. Tabakow P, Jarmundowicz W, Czapiaga B, et al. Transplantation of autologous olfactory ensheathing cells in complete human spinal cord injury. *Cell Transplant*. 2013;22(9):1591–1612. doi: 10.3727/096368913X663532.
 63. Mackay-Sim A, Feron F, Cochrane J et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human paraplegia: a 3-year clinical trial. *Brain*. 2008;131(Pt 9):2376–2386. doi: 10.1093/brain/awn173.
 64. Huang H, Chen L, Wang H, et al. Influence of patients' age on functional recovery after transplantation of olfactory ensheathing cells into injured spinal cord injury. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116(10):1488–1491.
 65. Lim PAC, Tow AM. Recovery and regeneration after spinal cord injury: a review and summary of recent literature. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36(1):49–57.
 66. Chhabra HS, Lima C, Sachdeva S, et al. Autologous olfactory [corrected] mucosal transplant in chronic spinal cord injury: an Indian pilot study. *Spinal Cord*. 2009;47(12):887–895. doi: 10.1038/sc.2009.54.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Воронова Анастасия Денисовна, аспирантка кафедры медицинских нанобиотехнологий ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (495) 434-13-01, e-mail: nastyanastyav@mail.ru, SPIN-код: 7464-9756, ORCID: 0000-0002-0654-7483

Степанова Ольга Владиславовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрорхимии Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского
Адрес: 119034, Москва, пер. Кропоткинский, д. 23, тел.: +7 (495) 637-40-00, e-mail: sms-34@yandex.ru, SPIN-код: 8229-8935, ORCID: 0000-0003-4863-0442

Чадин Андрей Викторович, научный сотрудник лаборатории иммунохимии Федерального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского
Адрес: 119034, Москва, пер. Кропоткинский, д. 23, тел.: +7 (495) 637-40-00, e-mail: chadin_777@mail.ru, SPIN-код: 7389-2065, ORCID: 0000-0001-9377-6673

Решетов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НОКЦ пластической хирургии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, тел.: +7 (499) 248-77-84, e-mail: 2487784@mail.ru, SPIN-код: 3845-6604, ORCID: 0000-0002-0909-6278

Чехонин Владимир Павлович, доктор медицинских наук, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой медицинских нанобиотехнологий ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (495) 434-04-56, e-mail: chekhoninnew@yandex.ru, SPIN-код: 8292-2807, ORCID: 0000-0002-5152-6753

DOI: 10.15690/vramn734

В.М. Алифирова¹, Н.Г. Жукова¹, И.А. Жукова¹, Ю.С. Миронова¹,
В.А. Петров², О.П. Ижболдина¹, М.А. Титова¹, А.В. Латыпова¹, М.А. Никитина¹, Ю.Б. Дорофеева²,
И.В. Салтыкова², А.В. Тяхт³, Е.С. Кострюкова³, А.Э. Сазонов^{2, 4}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Центральная научно-исследовательская лаборатория Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

³ Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁴ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Взаимосвязь эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с болезнью Паркинсона

Обоснование. Несмотря на многочисленность исследований в области премоторных проявлений болезни Паркинсона (БП), данных о взаимосвязи эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с БП недостаточно. Дальнейшее углубленное изучение не двигательных симптомов, а также концепция их взаимного влияния, безусловно, помогут в понимании этиологии и патогенеза БП.

Цель исследования: изучить взаимосвязь эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с установленным диагнозом БП. **Методы.** У 51 пациента с БП определяли уровень эмоционально-аффективных нарушений с помощью шкалы оценки депрессии Бека и госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии. Определение таксономического состава проводили секвенированием генов бактериальной 16S рРНК с последующим биоинформатическим и статистическим анализом. **Результаты.** Эмоционально-аффективные нарушения в виде разной степени выраженности тревоги и депрессии были выявлены у подавляющего большинства пациентов с БП. Обнаружены различия в таксономическом богатстве сообществ и выявлены статистически значимые изменения в представленности некоторых видов микроорганизмов между группами больных с разной степенью выраженности тревоги и депрессии. Таксономическое разнообразие микробиоты кишечника при БП увеличивалось с ростом тревожности, достигая пика при субклинически выраженной тревоге и уменьшаясь при клинически выраженной. Микробиота пациентов с БП с клинически выраженной тревогой характеризовалась большей представленностью *Clostridium clariflavum*, чем у пациентов с БП без тревоги. Для микробиоты больных с БП с умеренной депрессией характерно более высокое содержание *Christensenella minuta*, *Clostridium disporicum* и *Oscillibacter valericigenes*, чем у пациентов без депрессии или с ее легкой формой. **Заключение.** Полученные результаты позволяют расширить представления об этиологии и патогенезе БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, немоторные симптомы, тревога, депрессия, микробиота.

(Для цитирования: Алифирова В.М., Жукова Н.Г., Жукова И.А., Миронова Ю.С., Петров В.А., Ижболдина О.П., Титова М.А., Латыпова А.В., Никитина М.А., Дорофеева Ю.Б., Салтыкова И.В., Тяхт А.В., Кострюкова Е.С., Сазонов А.Э. Взаимосвязь эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с болезнью Паркинсона. *Вестник РАМН*. 2016;71(6):427–435. doi: 10.15690/vramn734)

Обоснование

В последнее время человеческий организм принято рассматривать в свете симбиотических отношений с населяющими его микроорганизмами [1]. Совокупность обитающих в организме человека вирусов, простейших, археев и грибов — более ста триллионов микробов, играющих важную роль во многих жизненных процессах, — принято называть микробиотой, а совокупность их генов — микробиомом [2]. Между организмом и населяющими его микроорганизмами в ходе эволюции установились прочные физиологические связи: микробиота участвует в пищеварении, стимуляции и поддержании на должном функциональном уровне иммунной системы, синтезе витаминов и медиаторов [3], а также в защите макроорганизма от колонизации несвойственной ему микрофлорой, в том числе и патогенной. Кроме того, на гнобиотных животных показано участие микробиоты в постнатальном развитии мозга и модификации поведения [4]. О влиянии микрофлоры на сигнальные процессы

в центральной нервной системе (ЦНС) и аффективное поведение свидетельствуют результаты исследований на грызунах [5, 6]. Доказана роль микрофлоры в нейропластических процессах ЦНС, контролирующей эмоции и стрессовые реакции [7].

Микробиота человека как на уровне вида, так и штамма отличается своей индивидуальностью [8]. Если ранее говорили, что «все болезни от нервов» и обсуждали концепцию гормоно-мозговой теории, то в последние годы обсуждается микробиом-кишечно-гормоно-мозговая зависимость [9]. Эта модель отводит значимую роль кишечной микробиоте в формировании и реализации функций головного мозга и нервной системы. Нарушение равновесия в микробиоме под действием различных патогенных внутренних и/или внешних факторов связывают с риском возникновения нейродегенеративных заболеваний [10]. Последнее, несомненно, может иметь прогностическое значение. Более того, представлено достаточно информации о том, что микроорганизмы обладают способностью вырабатывать различные медиаторы, например серото-

нин, ацетилхолин, гамма-аминомасляную кислоту, глутамат и др. Восстановление микробиоты пищеварительного тракта оказывает положительное влияние при нейродегенеративных заболеваниях [9].

Известно, что основными симптомами нейродегенеративных заболеваний являются нарушения со стороны нервной системы, которые имеют прогрессирующий тип течения и обусловлены атрофическими поражениями ее центральных и периферических структур. Наиболее известными представителями этого класса заболеваний человека являются болезни Паркинсона, Альцгеймера, Гентингтона, Пика. С учетом того, что на сегодняшний день во всем мире наблюдается неуклонное старение населения, общая частота хронических прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний имеет четкую тенденцию к увеличению [11, 12]. Так, на сегодняшний день болезнь Паркинсона (БП) является одним из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, которое имеет большое социальное значение из-за неуклонного прогрессирования со значительным снижением функциональных возможностей и качества жизни пациентов [13]. Доказано, что для БП характерно специфическое повреждение по типу накопления патологического белка альфа-синуклеина в виде внутриклеточных телец Леви в дофаминергических нейронах нервных сплетений желудочно-кишечного тракта, ядрах ствола мозга, черной субстанции, что приводит к недостаточности не только дофаминергической, но и других нейромедиаторных систем ЦНС, обуславливая таким образом широкий спектр моторных и немоторных симптомов БП. Основными клиническими симптомами БП являются двигательные — гипокинезия, ригидность, тремор покоя, постуральная неустойчивость и нарушения ходьбы. Однако у большинства пациентов двигательные нарушения

сочетаются с теми или иными нервно-психическими — эмоциональными, когнитивными, психотическими — расстройствами [14, 15].

Депрессия — одно из наиболее частых нервно-психических нарушений при БП — является клинически значимым немоторным симптомом, неблагоприятно влияющим на качество жизни пациентов [16]. Данный факт подтверждается результатами различных популяционных исследований, в которых особое внимание уделяется влиянию депрессии на физические и психологические аспекты самооценки состояния [15, 17].

Согласно определению, депрессия — психическое расстройство, которое способно оказывать определенное влияние на качество жизни пациентов и их социальную адаптацию, характеризуется снижением настроения, двигательной заторможенностью, пессимистической самооценкой, когнитивными и поведенческими нарушениями [18]. Частота встречаемости депрессии при БП выше, чем в среднем в популяции — 40–50% больных, по данным различных исследований [19–21].

Общепринято положение о наличии длительной, многолетней латентной стадии нейродегенеративного процесса при БП. Основными предпосылками, позволяющими его обосновать, являются активные попытки идентификации сложного патобиохимического каскада, протекающего при БП, наряду с недвигательными признаками этого заболевания [22, 23]. Депрессию также все чаще рассматривают в качестве фактора риска развития БП, как ранний немоторный симптом, предшествующий двигательным нарушениям болезни. Многочисленные эпидемиологические исследования демонстрируют взаимосвязь появления депрессии за несколько лет до манифестации болезни и верификации диагноза [24]. Исследования в группах пациентов показывают, что депрессия,

V.M. Alifirova¹, N.G. Zhukova¹, I.A. Zhukova¹, Yu.S. Mironova¹,
V.A. Petrov², O.P. Izhboldina¹, M.A. Titova¹, A.V. Latypova¹, M.A. Nikitina¹, Y.B. Dorofeeva²,
I.V. Saltykova², A.V. Tyakht³, E.S. Kostryukova³, A.E. Sazonov^{2, 4}

¹ Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Correlation Between Emotional-Affective Disorders and Gut Microbiota Composition in Patients with Parkinson's Disease

Background: Despite the efforts of scientific community the data available on the correlation between emotional-affective symptoms of Parkinson's disease and changes in microbiome is still scarce. Deeper studies of nonmotor symptoms evident in premotor stages of the disease and the reciprocal influence of microbiota may help to understand the etiology and pathogenesis of PD neurodegeneration better. **The aim** of the study was to discover the relations between emotional-affective disorders prevalent in PD population and changes in gut microbiota composition. **Methods:** 51 patient diagnosed with PD participated in the study. Every participant's emotional-affective state was examined using Beck's Depression Inventory (BDI) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Taxonomic richness of microbiome was studied using 16S ribosomal RNA gene sequencing, bioinformatics, and statistical analysis. **Results:** Anxiety and depression are prevalent affective disorders in patients with PD. In our study, most of the subjects demonstrated certain anxiety and depression. Taxonomic diversity of gut microbiota in BP was increasing with the increase in anxiety levels, reaching the maximum in the group with subclinical anxiety, and decreasing in the group with clinically significant anxiety disorder. At the species level, patients with clinically significant anxiety had higher abundance of *Clostridium clariflavum* compared to the anxiety-free patients. Patients with moderate depression were characterized by the higher prevalence of *Christensenella minuta*, *Clostridium disporicum*, and *Oscillibacter valericigenes* compared to subjects without depression or with mild depression. **Conclusion:** The data we received in our study allow better understanding of PD pathogenesis.

Key words: Parkinson's disease, nonmotor symptoms, anxiety, depression, microbiota.

(For citation): Alifirova VM, Zhukova NG, Zhukova IA, Mironova YS, Petrov VA, Izhboldina OP, Titova MA, Latypova AV, Nikitina MA, Dorofeeva YB, Saltykova IV, Tyakht AV, Kostryukova ES, Sazonov AE. Correlation Between Emotional-Affective Disorders and Gut Microbiota Composition in Patients with Parkinson's Disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):427–435. doi: 10.15690/vramn734)

как и болезнь Паркинсона, характеризуется определенными изменениями в составе микробиоты кишечника, например относительным преобладанием микроорганизмов, способных синтезировать провоспалительные субстанции и выступать в роли триггера конформационных изменений альфа-синуклеина, депозиты которого выявляются в клетках головного мозга у пациентов с верифицированным диагнозом болезни Паркинсона и в нейронах желудочно-кишечного тракта лиц без симптомов паркинсонизма [25].

Тревога при БП также является частым симптомом и наблюдается в среднем в 40% случаев. Тревожные расстройства при БП могут проявляться общей тревожностью, паническими атаками, социофобией, обсессивно-компульсивными расстройствами [26]. Тревожно-депрессивные нарушения могут не только выявляться на различных этапах течения БП, но и нередко предшествовать первым клиническим моторным проявлениям [27].

На сегодняшний день, несмотря на большое число проведенных исследований, этиология и патогенез БП изучены не до конца, остается неясной и роль микробиоты в развитии различных симптомов нейродегенеративного процесса.

Цель исследования: изучение взаимосвязи эмоционально-аффективных нарушений и микробиоты у пациентов с БП.

Методы

Дизайн исследования

Проведено одномоментное сравнительное неинтервенционное исследование микробиоты у пациентов с БП с разной степенью выраженности тревоги и депрессии.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: желание пациента следовать процедурам исследования; у пациента установлен достоверный диагноз БП в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), диагностическими критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании и рекомендациями Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава РФ; пациент подписал добровольное письменное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения: наличие тяжелой сопутствующей патологии, требующей медикаментозной коррекции, в том числе тяжелой патологии желудочно-кишечного тракта, которые, по мнению авторов, могут повлиять на результат исследования; наличие у пациента значимого психического или соматического заболевания, которое, по мнению исследователя, может создать нежелательный риск для пациента или повлиять на его приверженность протоколу исследования; у пациента не установлен диагноз БП в соответствии с МКБ-10, диагностическими критериями Банка головного мозга общества БП Великобритании и рекомендациями Центра экстрапирамидных заболеваний Минздрава РФ.

Условия проведения

Исследование выполнено в неврологическом отделении клиник ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (Томск), а также в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «СибГМУ» Минздрава России (Томск).

Продолжительность исследования

Работу проводили в период с января 2015 до мая 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

Для каждого пациента был собран анамнез жизни; проведены физикальный, неврологический осмотр; выявлены эмоционально-аффективные нарушения. Для получения кишечной микробиоты у всех участников исследования производили забор биологических образцов по стандартной методике.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В ходе исследования оценивали взаимосвязь между эмоционально-аффективными нарушениями и видовым составом кишечной микробиоты у пациентов с БП.

Дополнительные исходы исследования не изучались.

Анализ в подгруппах

Сравнение представленности микроорганизмов в кишечной микробиоте проводили между группами пациентов с БП с различной степенью выраженности тревоги и депрессии.

Методы регистрации исходов

Исследование эмоционально-аффективных нарушений проводили с помощью госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии и шкалы оценки депрессии Бека.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale, HADS) является самоопросником (бланк шкалы выдается больному для самостоятельного заполнения) и используется в основном как скрининг-тест. Шкала состоит из наиболее характерных жалоб и симптомов для тревоги и депрессии, при этом она не включает те симптомы, которые можно интерпретировать как проявление соматического заболевания. HADS включает 14 утверждений для двух подшкал: подшкала А — «тревога» и подшкала D — «депрессия». Пациент самостоятельно выбирает для каждого утверждения один из 4 вариантов ответа, которые отражают выраженность признака и обозначаются по увеличению тяжести симптома от 0 (отсутствие симптома) до 4 баллов (максимальная степень выраженности). Интерпретация данных проводилась с учетом суммарного показателя по каждой из подшкал отдельно и выделения одной из трех областей значений: от 0 до 7 баллов — норма, от 8 до 10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия; от 11 баллов и выше — клинически выраженная тревога/депрессия [28].

Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) была разработана на основе клинических наблюдений, которые помогли определить необходимый состав наиболее важных симптомов депрессии и чаще всего предъявляемых жалоб. Опросник состоит из 21 категории симптомов и жалоб, каждая из которых включает в себя от 4 до 5 утверждений, обозначающих специфические симптомы/проявления депрессии. BDI-II представляет собой модифицированную в 1996 г. шкалу BDI и содержит пункты, полностью соответствующие критериям диагностики депрессии, согласно Руководству по диагностике и статистике психических расстройств IV издания. BDI-II является самоопросником: выдается на руки пациенту и заполняется им самостоятельно в течение 5–10 мин. Затем каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 баллов в зависимости от увеличения тяжести симптома, суммарный балл может составлять от 0 до 63. Согласно послед-

нему пересмотру, сумма баллов от 0 до 13 указывает на наличие минимально выраженных проявлений депрессии или же ее отсутствие, от 14 до 19 — на легкую, от 20 до 28 — на умеренно выраженную, от 29 до 63 баллов — на выраженную депрессию [29, 30].

Выделение ДНК проводили в соответствии с методикой, описанной L.V. Egshatyan [31]. Подготовка библиотеки и ампликонное секвенирование маркерного переменного участка V3–V4 бактериальных генов 16S рРНК проводили на приборе MiSeq (Illumina, Германия) согласно стандартному протоколу производителя [32].

Этическая экспертиза

Согласно решению Локального этического комитета по этике ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России от 22.12.2014 за № 3669, работа соответствует требованиям этической экспертизы.

Статистический анализ

Фильтрация прочтений по качеству и таксономической классификации была проведена с помощью программного обеспечения QIIME [33]. Для более точного определения таксономической принадлежности прочтений использовали следующий подход: командой `pick_rep_set.py` осуществляли подбор референсного набора операционных таксономических единиц (ОТЕ) бактерий на основании сравнения полученных прочтений генов 16S рРНК с базой данных GreenGenes версии 13.5 [34], затем командой `assign_taxonomy.py` с использованием алгоритма `rdp` проводили присвоение таксономической информации прочтениям референсного набора на основании сравнения их со специализированной базой данных кишечной микробиоты `HTdb`, содержащей информацию о связи найденных ОТЕ с ближайшими культивируемыми видами [35]. Оценку альфа- и бета-разнообразия проводили с использованием программного обеспечения QIIME. Для оценки альфа-разнообразия (таксономического богатства бактериальных сообществ) проводили прореживание образцов на уровне образца с минимальной представленностью операционных таксономических единиц (12 900 ОТЕ/образцов) с последующим подсчетом таксономических индексов разнообразия `PD_whole_tree` в исследуемых группах и сравнением индексов с использованием непараметрического Т-критерия. Оценку бета-разнообразия (степени попарного сходства видового состава сообществ) проводили методом анализа главных координат (PCoA) в метрике `weighted Unifrac`. Для определения силы эффекта R и уровня достоверности использовали метод анализа общности (ANalysis Of SIMilarity, ANOSIM) с оценкой достоверности при 9999 пермутациях. Для статистического анализа представляемости бактериальных таксонов в образцах использовали модель `FitFeatureModel` пакета `metagenomeSeq` языка R [36], различия считали достоверными при $p < 0,05$ при 1000 пермутаций. Коррекцию значений p на множественное сравнение проводили при помощи метода Бенджамини–Хохберга (False discovery rate, FDR).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании принял участие 51 пациент с БП, из них 35 (69%) женщин и 16 (31%) мужчин, в возрасте от 48 до 83 лет. Средний возраст составил $69,5 \pm 8,6$ года, средний возраст дебюта заболевания — $68,3 \pm 7,6$ года, средняя продолжительность заболевания — $6,2 \pm 3,7$ года.

Верификацию диагноза БП осуществляли в соответствии с общепринятой МКБ-10 (1995), специальный код рубрики для БП — G20. Степень выраженности расстройств движений у пациентов с БП определяли с помощью шкалы Хена и Яра [37]: так, I стадию болезни наблюдали у 4 (8%) пациентов, II — у 27 (53%), III — у 20 (39%). Распределение больных по клиническим формам было следующим: смешанная (акинетико-ригидно-дрожательная) форма зарегистрирована у 33 (65%) пациентов, акинетико-ригидная — у 14 (27%), дрожательная — у 4 (8%). Все пациенты получали комбинированную противопаркинсоническую терапию. Для определения средней дозы дофаминергических препаратов рассчитывали эквивалентную дозу леводопы (LED), которая составила $457,88 \pm 39,01$.

По шкале депрессии Бека у 14 (27%) выявлено отсутствие депрессивных симптомов, у 17 (33%) — легкая, у 8 (16%) — умеренная, у 11 (22%) — выраженная у 1 (2%) — тяжелая депрессия. По шкале HADS: отсутствие тревоги зарегистрировано у 25 (49%) пациентов, субклинически выраженная — у 18 (35%), клинически выраженная тревога — у 8 (16%); отсутствие депрессии выявлено у 31 (61%) пациента, субклинически выраженная — у 12 (23%), клинически выраженная депрессия — у 8 (16%).

Основные результаты исследования

При оценке таксономического богатства микробиотических сообществ кишечника у пациентов с разной степенью выраженности тревоги при БП (рис. 1, 2) установлено, что значение альфа-разнообразия (характеристика, оценивающая видовое богатство и равномерность распределения видов микроорганизмов в данной среде обитания), рассчитанное по индексу `PD_whole_tree`, выше у пациентов с субклинически выраженной тревогой по сравнению с пациентами без каких-либо проявлений тревоги, что говорит о тенденции к увеличению таксономического разнообразия микробиоты кишечника при БП с ростом тревожности ($52,14 \pm 3,59$ и $47,85 \pm 6,89$ соответственно; $T=2,35$; $p < 0,05$). Стоит также отметить, что разнообразие кишечной микробиоты достигает пика при субклинической тревожности и уменьшается при клини-

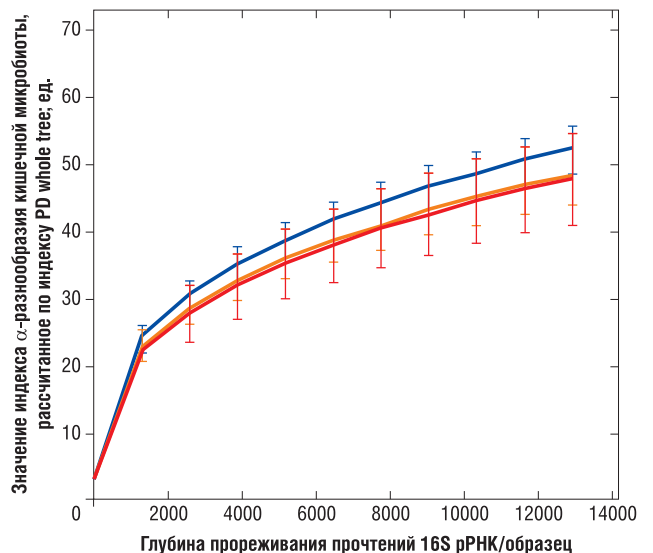


Рис. 1. Кривые альфа-разнообразия микробиоты у пациентов с разной степенью выраженности тревоги

Примечание. Красная кривая — отсутствие тревоги, синяя кривая — субклинически выраженная тревога, оранжевая кривая — клинически выраженная тревога.

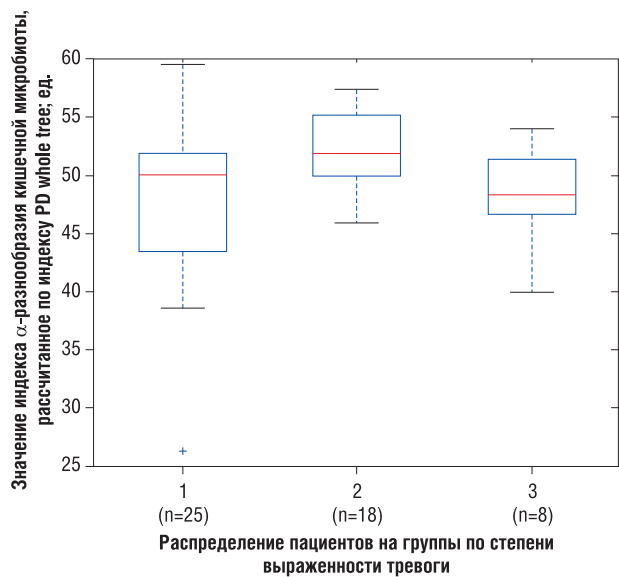


Рис. 2. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у пациентов с разной степенью выраженности тревоги

Примечание. 1 — пациенты с отсутствием тревоги; 2 — пациенты с субклинически выраженной тревогой; 3 — пациенты с клинически выраженной тревогой

чески выраженной тревоге ($52,14 \pm 3,59$ и $48,26 \pm 4,33$ соответственно; $T=2,29$; $p < 0,05$).

В ходе исследования также была выполнена оценка таксономического разнообразия микробиотических сообществ кишечника пациентов с БП с разной степенью выраженности депрессии. Альфа-разнообразие, рассчитанное по индексу PD_whole_tree, не имело значимых различий по таксономическому разнообразию микробиоты кишечника при БП у пациентов с разной степенью выраженности депрессии ($p > 0,05$) (рис. 3, 4).

Нами был выполнен анализ таксономического состава метагеномных сообществ образцов кишечной микробиоты больных с разными степенями выраженности тревоги и депрессии с использованием анализа главных координат

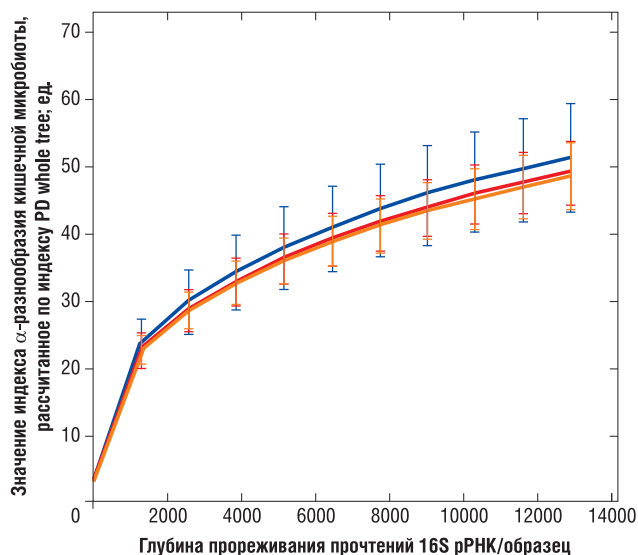


Рис. 3. Кривые альфа-разнообразия микробиоты у пациентов с разной степенью выраженности депрессии

Примечание. Красная кривая — отсутствие депрессии, синяя кривая — субклинически выраженная депрессия, оранжевая кривая — клинически выраженная депрессия.

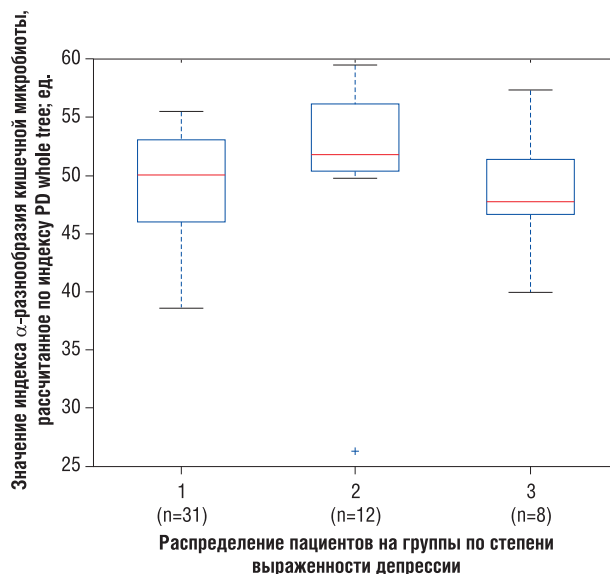


Рис. 4. Таксономическое разнообразие кишечной микробиоты у пациентов с разной степенью выраженности депрессии

Примечание. 1 — пациенты с отсутствием депрессии; 2 — пациенты с субклинически выраженной депрессией; 3 — пациенты с клинически выраженной депрессией.

нат по метрике weighted Unifrac (рис. 5, 6). Расстояние между точками на графике указывает на степень сходства таксономического состава образцов. По оценке меры поперечного сходства бета-разнообразия явной кластеризации образцов микробиоты при разной выраженности тревоги и депрессии у пациентов с БП не выявлено ($p > 0,05$).

При сравнении данных анализа таксономического состава микробиоты кишечника больных в зависимости от степени выраженности тревоги и депрессии, полученных с использованием модели FitFeatureModel пакета metagenomeSeq статистического языка R, выявлены статистически значимые различия в представленности некоторых видов микроорганизмов между группами пациентов (табл.).

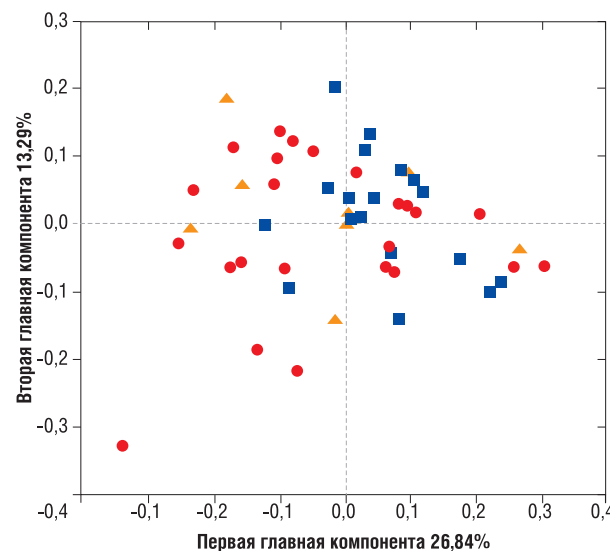


Рис. 5. График анализа главных координат таксономического состава у пациентов с разной степенью выраженности тревоги

Примечание. Синие квадраты — субклинически выраженная тревога, оранжевые треугольники — клинически выраженная, красные кружки — отсутствие тревоги.

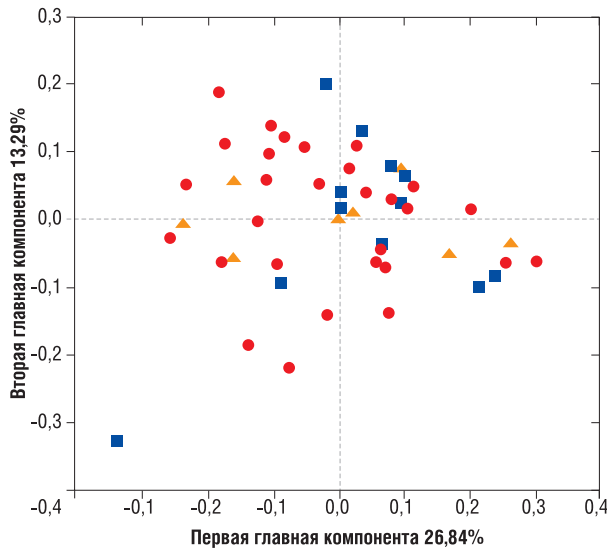


Рис. 6. График анализа главных координат таксономического состава у пациентов с разной степенью выраженности депрессии

Примечание. Синие квадраты — субклинически выраженная депрессия, оранжевые треугольники — клинически выраженная, красные кружки — отсутствие депрессии.

432

На уровне видов микробиота у больных с клинически выраженной тревогой характеризовалась более выраженной представленностью *Clostridium clariflavum*, чем у пациентов с БП без тревоги.

Также были получены различия в представленности на видовом уровне у пациентов с БП в зависимости от степени выраженности депрессии, оцененной по шкале BDI-II. В группе больных с умеренной депрессией отмечали повышение содержания *Christensenella minuta* при сравнении с группой без депрессии. Микробиота больных с умеренной депрессией характеризовалась более выраженной представленностью *Clostridium*

disporicum и *Oscillibacter valericigenes*, чем у больных с легкой депрессией.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В результате исследования обнаружены различия в таксономическом богатстве сообществ и выявлены статистически значимые изменения в представленности некоторых видов микроорганизмов между группами больных с БП с разной степенью выраженности тревоги и депрессии.

Обсуждение основного результата исследования

Таксономическое разнообразие микробиоты кишечника при БП увеличивалось с ростом тревожности, достигая пика при субклинически выраженной тревоге и уменьшаясь при клинически выраженной. Снижение таксономического разнообразия кишечной микробиоты у больных с БП при выраженной тревоге может быть результатом происходящего слабовыраженного воспалительного процесса в кишечнике, который рассматривается рядом исследователей как пусковой фактор агрегации альфа-синуклеина в нейронах кишечника [38, 39].

На сегодняшний день известно, что нейродегенерация может являться следствием распространения воспаления на участки мозга вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера из-за хронической эндотоксемии при дисфункции кишечного барьера и формировании устойчивого воспалительного состояния [40].

Известен также тот факт, что при депрессии есть компонент воспаления, и множество бактерий в кишечнике способны вырабатывать специальные короткоцепочечные жирные кислоты, которые способствуют клеточному питанию и выстилают кишечник для уменьшения воспаления. К тому же, как оказалось, при низкой тревожности воспалительные процессы менее выражены, а сильное

Таблица. Различия в представленности бактериальных таксонов у пациентов с болезнью Паркинсона в зависимости от степени выраженности тревоги и депрессии

Вид	Количество образцов в группе пациентов без тревоги	Количество образцов в группе пациентов с клинически выраженной тревогой	Число прочтений в группе пациентов без тревоги	Число прочтений в группе пациентов с клинически выраженной тревогой	logFC	Значения p после коррекции
<i>Clostridium clariflavum</i>	12%	37,5%	8	17	1,9706749	>0,0001
Вид	Количество образцов в группе пациентов без депрессии	Количество образцов в группе пациентов с умеренной депрессией	Число прочтений в группе пациентов без депрессии	Число прочтений в группе пациентов с умеренной депрессией	logFC	Значения p после коррекции
<i>Christensenella minuta</i>	50%	62,5%	28	78	1,62266457	>0,0001
Вид	Количество образцов в группе пациентов с легкой депрессией	Количество образцов в группе пациентов с умеренной депрессией	Число прочтений в группе пациентов с легкой депрессией	Число прочтений в группе пациентов с умеренной депрессией	logFC	Значения p после коррекции
<i>Clostridium disporicum</i>	47%	62,5%	45	1050	3,76244878	>0,0001
<i>Oscillibacter valericigenes</i>	29,4%	50%	5	29	2,14112671	>0,0001

Примечание. Значения p приведены с поправкой на множественное сравнение. Представленность бактерий приведена в логарифмическом виде (LogFC).

воспаление способно привести к повышенной тревожности [41].

Нами также было найдено преобладание у пациентов с БП с умеренной депрессией в сравнении с больными с легкой депрессией бактерии *C. disporicum*. Эта бактерия более характерна для пациентов с болезнью Крона [42], то есть для воспалительного фенотипа.

Кроме того, нами обнаружено более выраженное присутствие в микробиоте пациентов с клинически выраженной тревогой бактерии *C. clariflavum*, для которой еще не было показано ассоциации с этой болезнью и эмоционально-аффективными нарушениями.

В настоящее время существует большое количество данных о способности различных микроорганизмов продуцировать такие нейротрансмиттеры, как глутамат, ацетилхолин, серотонин, дофамин и др., в количествах, которые нередко могут превышать их содержание в сыворотке крови человека. В связи с этим можно предположить участие в регуляции нервно-психической деятельности организма млекопитающих симбиотической кишечной микробиоты за счет накопления определенных нейромедиаторов [43, 44].

При анализе микробиоты больных с умеренной депрессией нами выявлено выраженное повышение представленности *O. valericigenes* в сравнении с пациентами с легкой депрессией (29 и 5 прочтений; $p > 0,0001$). Бактерии *Oscillibacter* способны вырабатывать химическое вещество, которое может действовать в качестве естественного транквилизатора, способного имитировать действие такого нейромедиатора, как гамма-аминомасляная кислота, что в свою очередь может понижать нервную активность мозга и, возможно, приводить к депрессии [45].

Стоит отметить более выраженное присутствие бактерии *C. minuta* в группе больных с умеренной депрессией при сравнении с группой пациентов без депрессии (28 и 78 прочтений соответственно; $p > 0,0001$). Согласно результатам многих исследований, выявлена определенная

взаимосвязь между тяжестью БП и частотой депрессии. Отмечается меньшая частота встречаемости депрессии у пациентов с преимущественно дрожательной формой, чем у пациентов с акинетико-ригидной формой БП [46].

Обнаруженное нами увеличение в микробиоте кишечника бактерии *C. minuta*, вероятно, позволяет предположить наличие связи между количеством этой бактерии и тяжестью БП, а также выраженностью депрессии.

Заключение

Таким образом, установлена определенная взаимосвязь между эмоционально-аффективными нарушениями у пациентов с БП и микробиотой кишечника. Стоит принять во внимание, что в настоящее время накапливаются новые данные, свидетельствующие о возможной роли микробиоты в патогенезе многих нейродегенеративных и психических заболеваний. Поэтому, несмотря на полученные нами неоднозначные результаты, необходимо дальнейшее изучение этой темы для лучшего понимания этиологии и патогенеза БП.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ФЦП № 14.604.21.0150 «Выявление биомаркеров микробиотического сообщества кишечника для ранней, доклинической диагностики болезни Паркинсона» (Уникальный идентификатор соглашения RFMEFI60414X0150).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Cénit MC, Matzaraki V, Tigchelaar EF, Zhernakova A. Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(10):1981–1992. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.05.023.
- Найт Р. *Смотри, что у тебя внутри. Как микробы, живущие в нашем теле, определяют наше здоровье и нашу личность* / Пер. с англ. Е. Валкина. — М.: АСТ Corpus; 2015. 160 p. [Knight R. *Follow your gut: the enormous impact of tiny microbes*. Transl. from English by E. Valkina. Moscow: AST Corpus; 2015. 160 p. (In Russ).]
- Spasova DS, Surh C. Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system. *Front Immunol*. 2014;5:318. doi: 10.3389/fimmu.2014.00318.
- Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013;7(3):245–257. doi: 10.1586/ers.13.24.
- Bercik P, Denou E, Collins J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*. 2011;141(2):599–609.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701–712. doi: 10.1038/nrn3346.
- Heijtz RD, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3047–3052. doi: 10.1073/pnas.1010529108.
- Шендеров Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья // *Метаморфозы*. — 2014. — №5 — С. 72–80. [Shenderov BA. Mikrobная ekologiya cheloveka i ee rol' v podderzhanii zdorov'ya. *Metamorfozy*. 2014;(5):72–80. (In Russ).]
- Шендеров Б.А., Голубев В.Л., Данилов А.Б., Прищепа А.В. Кишечная микробиота человека и нейродегенеративные заболевания // *Поликлиника*. — 2016. — №1–1 — С. 7–13. [Shenderov BA, Golubev VL, Danilov AB, Prishchepa AV. Gut human microbiota and neurodegenerative diseases. *Poliklinika*. 2016;(1–1):7–13. (In Russ).]
- Hill JM, Bhattacharjee S, Pogue AI, Lukiw WJ. The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2014;5:43. doi: 10.3389/fneur.2014.00043.
- Иллариошкин С.Н. Ранняя диагностика нейродегенеративных заболеваний // *Нервы*. — 2008. — №1 — С. 11–13. [Illarioshkin SN. Rannaya diagnostika neurodegenerativnykh zaboolevaniy. *Nervy*. 2008;(1):11–13. (In Russ).]
- Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson's disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*. 2006;68(5):384–386. doi: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
- Маньковский Н.Б., Карабань Н.В. Качество жизни больных болезнью Паркинсона // *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. — 2004. — №2 — С. 9–13. [Man'kovskii NB, Kara-

- ban' NV. Kachestvo zhizni bol'nykh boleznyu Parkinsona. *Zhurnal psikiatrii i meditsinskoj psikhologii*. 2004;(2):9–13. (In Russ).]
14. Жукова И.А., Жукова Н.Г., Алифирова В.М. Немоторные проявления болезни Паркинсона // *Бюллетень сибирской медицины*. — 2009. — Т.8. — №1–2 — С. 136–141. [Zhukova IA, Zhukova NG, Alifirova VM. Nemotornye proyavleniya bolezni Parkinsona. *Bulletin of Siberian medicine*. 2009;8(1–2):136–141. (In Russ).]
 15. Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона как нейropsychиатрическое заболевание*. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений*. — М.; 2011. — С. 99–104. [Levin OS, Fedorova NV. *Bolezny' Parkinsona kak neiropsikiatricheskoe zabolevanie*. In: *Bolezny' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei po materialam II Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii*. Moscow; 2011. p. 99–104 (In Russ).]
 16. Нодель М.Р. Депрессия при болезни Паркинсона // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. — 2010. — №4 — С. 11–17. [Nodel MR. Depression in Parkinson's disease. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2010;(4):11–17. (In Russ).]
 17. Мирецкая А.В., Федорова Н.В., Макаров В.В. *Депрессивные расстройства у больных болезнью Паркинсона*. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений*. — М.; 2008. — С. 97–99. [Miretskaya AV, Fedorova NV, Makarov VV. *Depressivnye rasstroistva u bol'nykh boleznyu Parkinsona*. In: *Bolezny' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei po materialam I Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii*. Moscow; 2008. p. 97–99. (In Russ).]
 18. Dooneief G, Mirabello E, Bell K, et al. An estimate of the incidence of depression in idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol*. 1992;49(3):305–307. doi: 10.1001/archneur.1992.00530270125028.
 19. Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:308–312. doi: 10.1136/jnnp.69.3.308.
 20. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. *Депрессия в неврологической практике*. — М.: МИА; 2007. — 208 с. [Vein AM, Voznesenskaya TG, Golubev VL, Dyukova GM. *Depressiya v nevrologicheskoi praktike*. Moscow: MIA; 2007. 208 p. (In Russ).]
 21. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry*. 1992;149:443–454. doi: 10.1176/ajp.149.4.443.
 22. Hubble JP, Cao T, Hassanein RE, et al. Risk factors for Parkinson's disease. *Neurology*. 1993;43(9):1693–1697. doi: 10.1212/wnl.43.9.1693.
 23. Иллариошкин С.Н. *Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике*. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений*. — М.; 2011. — С. 41–47. [Illarioshkin SN. *Techenie bolezni Parkinsona i podkhody k rannei diagnostike*. In: *Bolezny' Parkinsona i rasstroistva dvizhenii. Rukovodstvo dlya vrachei po materialam II Natsional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstroistvam dvizhenii*. Moscow; 2011. p. 41–47. (In Russ).]
 24. Fang F, Xu Q, Park Y, Huang X, et al. Depression and the subsequent risk of Parkinson's disease in the NIN-AARP Diet and Health Study. *Mov Disord*. 2010;25(9):1157–1162. doi: 10.1002/mds.23092.
 25. Mosharov E, Larsen K, Kanter E, et al. Interplay between cytosolic dopamine, calcium, and alpha-synuclein causes selective death of substantia nigra neurons. *Neuron*. 2009;62(2):218–229. doi: 10.1016/j.neuron.2009.01.033.
 26. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–210. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00065-9.
 27. Richard IH, Schiffer RB, Kurlan R. Anxiety and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8(4):383–392. doi: 10.1176/jnp.8.4.383.
 28. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
 29. Ginting H, Näring G, van der Veld WM, et al. Validating the Beck Depression Inventory-II in Indonesia's general population and coronary heart disease patients. *Int J Clin Health Psychol*. 2013;13(3):235–242. doi: 10.1016/s1697-2600(13)70028-0.
 30. Beck AT, Steer RA, Brown GK, et al. *BDI-II-NL Handleiding [BDI-II-Dutch Manual]*. Lisse: Psychological Corporation; 2002.
 31. Egshatyan LV, Kashtanova DA, Popenko AS, et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance. *Endocr Connect*. 2015;5(1):1–9. doi: 10.1530/ec-15-0094.
 32. 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation: Preparing 16S Ribosomal RNA Gene Amplicons for the Illumina MiSeq System [cited 2016 Sep 09]. Available from: <http://web.uri.edu/gsc/files/16s-metagenomic-library-prep-guide-15044223-b.pdf>.
 33. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods*. 2010;7(5):335–336. doi: 10.1038/nmeth.f.303.
 34. DeSantis TZ, Hugenholtz P, Larsen N, et al. Greengenes, a chimera-checked 16S rRNA gene database and workbench compatible with ARB. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(7):5069–5072. doi: 10.1128/aem.03006-05.
 35. Ritari J, Salojärvi J, Lahti L, de Vos WM. Improved taxonomic assignment of human intestinal 16S rRNA sequences by a dedicated reference database. *BMC Genomics*. 2015;16:1056. doi: 10.1186/s12864-015-2265-y.
 36. Paulson JN, Stine OC, Bravo HC, Pop M. Differential abundance analysis for microbial marker-gene surveys. *Nat Methods*. 2013;10(12):1200–1202. doi: 10.1038/nmeth.2658.
 37. Шток В.Н., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. В кн.: *Руководство по диагностике и лечению / Под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина И.С.* — М.: Медпресс-информ; 2002. — С. 87–124. [Shtok VN, Fedorova NV. *Bolezny' Parkinsona*. In: *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu*. Ed by Shtok V.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Levin I.S. Moscow: Medpress-inform; 2002. p. 87–124. (In Russ).]
 38. Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, et al. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015;30(10):1351–1360. doi: 10.1002/mds.26307.
 39. Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*. 2015;30(3):350–358. doi: 10.1002/mds.26069.
 40. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В. Кишечно-мозговая ось. Нейронные и иммунорегуляторные механизмы патологии мозга и кишечника // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2013. — №2 — С. 112–120. [Bondarenko VM, Ryabichenko EV. Intestinal-brain axis. Neuronal and immune-inflammatory mechanisms of brain and intestine pathology. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2013;(2):112–120. (In Russ).]
 41. Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006;312(5778):1355–1359. doi: 10.1126/science.1124234.
 42. Mangin I, Bonnet R, Seksik P, et al. Molecular inventory of faecal microflora in patients with Crohn's disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2004;50(1):25–36. doi: 10.1016/j.femsec.2004.05.005.

43. Shenderov BA. Gut indigenous microbiota and epigenetics. *Microb Ecol Health Dis.* 2012;23:17461. doi: 10.3402/mehd.v23i0.17461.
44. Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(11):1288–1295. doi: 10.1152/ajpgi.00341.2012.
45. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1155–1162. doi: 10.1111/nmo.12378.
46. Starkstein S, Petracca G, Chemerinski E, et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998;13(1):29–33. doi: 10.1002/mds.870130109.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Алифорова Валентина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, декан лечебного факультета, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: v_alifirova@mail.ru, SPIN-код: 3824-1016 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>

Жукова Наталья Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-32, e-mail: znatali@yandex.ru, SPIN-код: 6982-5313 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6547-6622>

Жукова Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: irzhukova@inbox.ru, SPIN-код: 1987-1878 ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5679-1698>

Миронова Юлия Сергеевна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: mir.yuli@mail.ru, SPIN-код: 1725-4803 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3834-5923>

Петров Вячеслав Алексеевич, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2 г, стр. 18, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 16-35, e-mail: vyacheslav.a.petrov@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5205-9739>

Ижболдина Ольга Петровна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2 тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: olga.izhboldina@inbox.ru, SPIN-код: 1642-4760 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3705-9615>

Титова Марина Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: titovam82@list.ru, SPIN-код: 8509-7507 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0080-3765>

Латыпова Алина Викторовна, ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: lina.lae@gmail.com, SPIN-код: 3018-8453 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0676-3968>

Никитина Мария Анатольевна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 90-11-01 доб. 17-30, e-mail: nikitina_ma@mail.ru, SPIN-код: 6870-2400 ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2614-207X>

Дорофеева Юлия Борисовна, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2, тел.: +7 (3822) 51-49-67, e-mail: julia.dorofeeva25@gmail.com, SPIN-код: 9890-8870

Салтыкова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 634001, Томск, Московский тракт, д. 2 г, стр. 18, тел.: +7 (3822) 51-49-67, e-mail: ira.salticova@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0457-5392>

Тягт Александр Викторович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биоинформатики ФГБН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России
 Адрес: 107023, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1 а, e-mail: at@niifhm.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7358-2537>

Кострюкова Елена Сергеевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией постгеномных исследований в биологии ФГБН «Научно-исследовательский институт физико-химической медицины» ФМБА России, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета
 Адрес: 107023, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1 а, e-mail: el-es@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0457-6803>

Сазонов Алексей Эдуардович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель проректора по управлению научной политикой и организации научных исследований ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
 Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, e-mail: sazonov_al@mail.ru, SPIN-код: 6177-6729

DOI: 10.15690/vramn730

И.А. Беляева^{1,2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, Е.П. Бомбардирова¹, М.В. Окунева¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, при достижении ими постконцептуального возраста 38-42 недели

436

Обоснование. Неадекватное поступление питательных веществ в периоде внутриутробного развития и на первом году жизни приводит к стойким изменениям метаболизма, программирует развитие в дальнейшем различных заболеваний. **Цель исследования:** сравнить показатели физического развития, состава тела и гормонального статуса (инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1 — IGF1; соматотропный гормон — СТГ; С-пептид, кортизол) у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) по достижении ими возраста доношенности с аналогичными параметрами у доношенных новорожденных с ЗВУР и у недоношенных, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (ГВ). **Методы.** Проведено перекрестное исследование оценки изменения антропометрических показателей, состава тканей тела и гормонов роста: у 140 недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей ГВ; 58 недоношенных и 64 доношенных пациентов, родившихся с ЗВУР. Оценивали антропометрические показатели по шкалам Фентона и Anthro (Всемирная организация здравоохранения, 2009); состав тканей тела изучали методом воздушной плетизмографии (PEA POD, LMi, США). Определяли уровни гормонов в сыворотке крови общепринятыми биохимическими методами. **Результаты.** Установлено, что по достижении возраста доношенности антропометрические параметры не имели значимых отличий у недоношенных с массой тела, соответствующей ГВ, и доношенных с ЗВУР, в то время как у недоношенных детей с ЗВУР выявлены меньшие показатели массы тела. При изучении состава тела установлен более высокий удельный вес жировой массы в обеих группах недоношенных детей по сравнению с доношенными. Выявлено высокое содержание инсулина, кортизола, IGF1 и С-пептида у недоношенных и доношенных детей с ЗВУР. Уровни СТГ, напротив, у пациентов с ЗВУР были меньшими. Достоверно более высокие показатели жировой массы, инсулина, IGF1 и С-пептида в группах недоношенных пациентов установлены для детей, вскармливаемых специализированной смесью (по сравнению с детьми на грудном вскармливании). У доношенных с ЗВУР зависимость изучаемых параметров от вида вскармливания отсутствовала. **Заключение.** В развитии дисбаланса состава тканей и гормональных сдвигов у недоношенных детей важную роль играет не только недостаточный внутриутробный рост, но и особенности вскармливания в неонатальном периоде.

Ключевые слова: недоношенные дети, состав тела, гормональный дисбаланс, вскармливание.

(Для цитирования): Беляева И.А., Намазова-Баранова Л.С., Бомбардирова Е.П., Окунева М.В. Нутритивный и гормональный статус недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, по достижении возраста доношенности. *Вестник РАМН.* 2016;71(6):436–445. doi: 10.15690/vramn730

Обоснование

Современное состояние медико-социальной проблемы влияния особенностей раннего онтогенеза в сочетании со средовыми воздействиями на последующее развитие детей характеризуется накоплением значительного количества доказательств принципиальной значимости особенностей стартового питания в развитии различных нарушений физического, сомато-эндокринного и неврологического здоровья.

В последние десятилетия благодаря успешной первичной реанимации и контролируемой интенсивной терапии маловесных недоношенных детей существенно увеличилась перинатальная выживаемость крайне незрелых пациентов, родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела. Это выдвигает на повестку дня проблемы отдаленного развития и отсроченной заболеваемости у выживших недоношенных детей, делая актуальным изучение взаимосвязей перина-

тальных факторов со стойкими нарушениями здоровья в дальнейшем [1].

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о том, что питание в раннем возрасте, рост и последующее здоровье тесно связаны между собой; параметры роста в первые годы жизни оказывают программирующее воздействие на риск заболеваний в более позднем возрасте, подтверждая ключевую роль раннего питания [2, 3], особенно для детей, родившихся преждевременно.

Как показали выполненные нами ранее на современном методологическом уровне исследования (оценка состава тканей тела с использованием воздушной плетизмографии), для недоношенных детей характерно более значительное накопление жировой массы тела, что является серьезным фактором риска отсроченной патологии [4].

Однако до настоящего времени не решен вопрос о продолжительности «критического» периода, в течение которого происходит «программирование», а также зна-

чение внутриутробного и раннего постнатального роста для последующего здоровья.

Младенцы, родившиеся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР, масса тела при рождении <10-го перцентилля), развиваются при неблагоприятных внутриутробных условиях, что приводит к недостаточному приращению у них жировой массы. Сообщается, что новорожденные дети со ЗВУР имеют меньшую массу и длину тела, а также более низкий процент жировой массы по сравнению с младенцами, рожденными с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (масса тела при рождении между 10-м и 90-м перцентиллями) [5]. А. Lapillonne и соавт. [6] обнаружили, что жировая масса, мышечная масса и содержание минеральных веществ в костях у новорожденных со ЗВУР были ниже, чем у младенцев того же гестационного возраста, родившихся с массой тела, соответствующей сроку.

Исследования последних лет показали, что наличие у младенцев ЗВУР при рождении связано с повышенным риском патологических изменений состава тела; раннее нарушение сомато-эндокринного статуса у них может стать причиной риска развития гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности, а также сахарного диабета 2-го типа и ожирения в зрелом возрасте [7, 8]. Таким образом, недоношенные дети, рожденные со ЗВУР, в большей степени могут быть подвержены риску ожирения и развития метаболического синдрома в зрелом возрасте.

Данных о составе тела недоношенных детей, имеющих ЗВУР при рождении, оцениваемых в срок, соответствующий доношенности, очень мало. Т. Yau и М. Chang [9] показали, что жировая масса у недоношенных детей со ЗВУР, оцениваемых в срок, эквивалентный доношенности, была выше, чем у доношенных младенцев, соответствующих сроку.

Учитывая вышеперечисленное, важная роль в комплексе мероприятий, обеспечивающих дальнейшее благоприятное физическое, соматоэндокринное и нервно-психическое развитие недоношенных детей, принадлежит организации рационального вскармливания, однако в нашей стране исследования в указанном направлении (индивидуализация вскармливания недоношенных и коррекция его с учетом динамического контроля состава тела) только начинают выполняться; не исследованы характеристики гормональных параметров у детей в зависимости от перинатальных факторов риска. Все это послужило основанием для выполнения настоящей работы.

Цель исследования состояла в изучении показателей физического развития, состава тела и гормонального статуса (инсулин, инсулиноподобный фактор роста 1, соматотропный гормон, С-пептид, кортизол) недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития при достижении ими постконцептуального возраста 38–42 нед (срока доношенности) и сравнении этих показателей с аналогичными у недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту, а также у доношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития.

Методы

437

Дизайн исследования

Проведено перекрестное исследование оценки изменения состава тканей тела и гормонального статуса, характеризующего процесс роста, у доношенных и недоношенных детей в периоде новорожденности. Включенные в исследование дети были распределены в группы в зависимости от гестационного возраста при рождении

I.A. Belyaeva^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, E.P. Bombardirova¹, M.V. Okuneva¹

¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Nutritional and Hormonal Status of Premature Infants Born with Intrauterine Growth Restriction at the Term Corrected Age

Background: Inadequate nutrition supply during the period of intrauterine growth and the first year of life leads to persistent metabolic changes and provokes development of various diseases. **Aims:** To compare physical development, body composition, and hormonal status (insulin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), somatotrophic hormone (STH), C-Peptide, cortisol) indices in premature infants born with intrauterine growth restriction (IUGR) at the term corrected age with the same indices in mature infants with IUGR and premature infants with weight appropriate for their gestational age (GA). **Materials and methods:** A crossover study of anthropometric measures, body composition and growth hormones changes assessment was carried out. It included 140 premature infants with weight appropriate for their GA, 58 premature infants with IUGR and 64 mature infants with IUGR. Anthropometric measures were assessed with Fenton and Anthro growth charts (WHO, 2009); body composition was studied with the air plethysmography method (PEA POD, LMi, USA). Level of hormones in blood serum was assessed with biochemical methods. **Results:** It is found that anthropometric measures in premature infants with weight appropriate for their GA and premature infants with IUGR at the term corrected age did not have any significant differences while premature infants with IUGR tended to have lower weight. Studying body composition we found that both groups of premature infants had slightly higher level of fat mass in comparison with mature infants. High concentration of insulin, cortisol, IGF-1, and C-peptide was found in premature and mature infants with IUGR. Instead, lower levels of STH was found in infants with IUGR. Formula fed premature infants (comparing to breastfed ones) had higher levels of fat mass, insulin, IGF-1, and C-peptide. Mature infants with IUGR did not tend to have the correlation between levels of fat mass, insulin, IGF-1, C-peptide, and type of feeding. **Conclusions:** Not only insufficient intrauterine growth but also nutrition pattern plays important role in development of body composition disbalance and hormonal shifts in premature infants.

Key words: premature infants, body composition, hormonal disbalance, nutrition.

(For citation: Belyaeva IA, Namazova-Baranova LS, Bombardirova EP, Okuneva MV. Nutritional and Hormonal Status of Premature Infants Born with Intrauterine Growth Restriction at the Term Corrected Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):436–445. doi: 10.15690/vramn730)

и на основании соответствия или несоответствия массы тела при рождении гестационному возрасту.

Критерии соответствия

Критериями включения для недоношенных пациентов в исследование являлись одноплодная беременность, недоношенность <37 нед и масса тела при рождении <10-го или >10-го перцентиля для гестационного возраста в соответствии с диаграммами роста Фентона [10]; для доношенных пациентов — одноплодная беременность, гестационный возраст при рождении 37–42 нед, масса тела при рождении <10-го перцентиля в соответствии с диаграммами роста Всемирной организации здравоохранения.

Критериями исключения являлись наличие врожденных заболеваний, хромосомных аномалий, тяжелой сердечной, почечной, наследственной эндокринной патологии или желудочно-кишечных заболеваний (степень 3А некротизирующего энтероколита в соответствии с классификацией Белла и др.), хронические заболевания легких, внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV степени и перивентрикулярная лейкомаляция.

Условия проведения

Все пациенты, включенные в исследование, получали лечение в отделении для недоношенных детей ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России. Все дети были этническими славянами.

Ежедневно до выписки из стационара проводился расчет питания по основным пищевым нутриентам (белкам, жирам, углеводам) и калорийности. Суточный объем питания рассчитывался калорийным методом в соответствии с энергетическими потребностями недоношенного ребенка на фактическую массу тела. Способ кормления назначался в зависимости от тяжести состояния ребенка и массы тела (из груди, из бутылочки, через назогастральный зонд).

В отделении придерживались стратегии питания, определенной рекомендациями ESPGHAN (2010) [11], в соответствии с которыми вскармливание недоношенных детей, рожденных с массой <1500 г, проводилось с дотацией белка в среднем 3,5 г/кг в сут. Минимальное энтеральное питание грудным молоком собственной матери или банковским донорским пастеризованным женским молоком начиналось, когда у недоношенных детей наступала клиническая стабилизация. Энтеральное питание увеличивалось на 10–20 мл/кг в сут до достижения 160–180 мл/кг в сут в зависимости от индивидуальной толерантности. По достижении объема 70–90 мл/кг в сут энтерального питания недоношенным детям, получающим грудное молоко, был добавлен обогатитель, который вводился постепенно до необходимого количества, когда удовлетворительно переносилось более 100 мл/кг в сут грудного молока с обогатителем. В нашем исследовании 25 недоношенных детей получали энтеральное питание обогатенным грудным молоком в полном объеме сроком от 2 до 8 нед.

При отсутствии грудного молока у матери недоношенные дети с массой при рождении <1800 г получали специализированные адаптированные молочные смеси, содержащие 2,6 г белка / 80 ккал / 100 мл; для детей с массой >1800 г использовались продукты с содержанием белка 2,2 г / 80 ккал / 100 мл.

Продолжительность исследования

Исследование проведено с июля 2015 г. в течение календарного года.

Исходы исследования

Основной исход исследования

1. Оценка показателей физического развития, включавшая измерение массы и длины тела, окружностей головы и груди с расчетом показателя стандартного отклонения (Z-score).
2. Исследование состава тканей тела с определением абсолютного количества безжировой (тощей) массы тела (Fat free mass, FFM, в кг), абсолютного количества жировой массы тела (Fat mass, в кг), а также относительного содержания жира в тканях тела (Body fat, %).
3. Анализ биохимических показателей: соматотропный гормон (СТГ), инсулин, инсулиноподобный фактор роста (Insulin-like growth factor, IGF) 1, кортизол, С-пептид, глюкоза.

Недоношенные дети были осмотрены по достижении ими постконцептуального возраста 38–42 нед на момент выписки из стационара, если их возраст в этот момент составлял не менее 38 нед, или приглашались повторно для обследования в декретированные сроки, если их выписка осуществлялась ранее 38-й неделе.

Доношенные пациенты были обследованы на 1–2-й нед после рождения (38–42 нед постконцептуального возраста).

Дополнительный исход исследования

Оценка показателей физического развития, состава тела и гормонов роста в группах пациентов в зависимости от характера вскармливания детей в неонатальном периоде.

Анализ в подгруппах

При обработке полученных данных, пациенты каждой группы были разделены на три подгруппы в зависимости от вида вскармливания: пациенты, получавшие грудное молоко, при необходимости обогатенное (ГМ), пациенты, вскармливаемые специализированной молочной смесью (МС), дети, получавшие смешанное вскармливание (ГМ+МС).

Методы регистрации исходов

Антропометрические данные (масса и длина тела, окружности головы и груди) были измерены и зарегистрированы в декретированный срок.

Масса тела измерялась на электронных весах с точностью до 0,1 г. Длина тела измерялась в положении лежа на спине по борту с точностью до 0,1 см; окружности головы и груди измерялись с помощью гибкой тканевой рулетки с точностью до 0,1 см. Все измерения производились одним исследователем.

Оценивали массу, длину тела, окружности головы и их Z-оценки (Standard deviation score) у недоношенных и доношенных детей при рождении, а также при достижении недоношенными детьми постконцептуального возраста 38–42 нед:

- при проведении сравнительных исследований физического развития в группах детей, родившихся преждевременно, по шкале Фентона [10] (с рождения до достижения 50 нед постконцептуального возраста);
- у доношенных и недоношенных детей по шкале Anthro (ВОЗ, 2009) при проведении сравнительных исследований между доношенными и недоношенными детьми, достигших возраста доношенности.

Состав тканей тела оценивали методом воздушной плетизмографии (PEA POD, LMi, США).

Биохимические показатели (СТГ, IGF1, кортизол, С-пептид, глюкоза) в сыворотке крови у пациентов ис-

следуемых групп изучали по достижении недоношенными детьми постконцептуального возраста 38–42 нед и на 1–2-й нед жизни у доношенных пациентов. Все исследования проводились в централизованной клиничко-диагностической лаборатории ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России.

Этическая экспертиза

План и дизайн исследования согласован и одобрен Этическим комитетом и Диссертационным советом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (протокол № 12 от 07.07.2015).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнена методом вариационной статистики с использованием программных пакетов Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2.0. Для определения достоверности различий использовали непарный параметрический критерий Стьюдента. Для определения достоверности различий в случае негауссовых распределений — непараметрические критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде медианы параметра и интерквартильного размаха.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Первую группу составили 140 недоношенных детей, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту (масса тела при рождении между 10-м и 90-м перцентилем по стандартизированной шкале роста); во вторую группу были включены 58 недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития, диагностируемой внутриутробно на основании ультразвуковых данных несоответствия массы тела плода гестационному возрасту в 2 последовательных измерениях в сроки > 22 нед гестации, а также по массе тела при рождении < 10 -го перцентиля; третью группу составили

64 доношенных новорожденных, родившихся со ЗВУР, подтвержденной при обнаружении вышеперечисленных критериев.

Гестационный возраст и показатели физического развития детей исследуемых групп при рождении представлены в табл. 1.

Гестационный возраст пациентов в каждой из двух групп недоношенных детей не имел статистически значимых различий, в то же время анализ антропометрических данных пациентов исследуемых групп при рождении выявил статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$).

Основные результаты исследования

При достижении возраста доношенности показатели массы, длины тела и окружности головы, а также их Z-оценки не имели статистически значимых различий между группами недоношенных детей с массой тела, соответствующей гестационному возрасту, и доношенными со ЗВУР. В то же время аналогичные показатели у недоношенных пациентов со ЗВУР характеризовались статистически меньшими массой и длиной тела и их Z-оценками в сравнении с недоношенными с массой тела, соответствующей гестационному возрасту ($p < 0,01$), и доношенными пациентами со ЗВУР ($p < 0,001$). Не выявлено статистически значимых различий между показателями окружности головы у пациентов исследуемых групп по достижении возраста доношенности (табл. 2.)

Как представлено в табл. 3, наиболее высокие уровни инсулина, IGF1 и С-пептида обнаружены в группах пациентов, как недоношенных, так и доношенных, родившихся с задержкой внутриутробного развития, в то время как концентрации СТГ характеризовались меньшими значениями у пациентов этих групп.

Дополнительные результаты исследования

В группе недоношенных детей, родившихся с массо-ростовыми показателями, соответствующими гестационному возрасту, достоверно большую массу тела при достижении возраста доношенности имели пациенты, получавшие для вскармливания специализиро-

Таблица 1. Гестационный возраст и показатели физического развития детей исследуемых групп при рождении

Показатель	Недоношенные, соответствующие гестационному возрасту n=140	Недоношенные с задержкой внутриутробного развития n=58	Доношенные с задержкой внутриутробного развития n=64
Гестационный возраст, нед	33,40 [§] [25,00–36,90]	34,45 [§] [32,00–36,00]	38,08 ^{*#} [37,00–41,00]
Масса тела при рождении, г	2001,80 ^{*#§} [0,650–3110,00]	1605,75 ^{*§} [0,720–2150,00]	2440,46 ^{*#} [1990,0–2900,0]
Масса тела при рождении, Z-оценка	-0,172 ^{*#§} [-1,30–1,30]	-1,789 ^{*§} [-2,90 – (-1,30)]	-1,560 ^{*#} [-3,00 – (-0,20)]
Длина тела, см	43,54 ^{*#§} [29,00–53,50]	41,96 ^{*§} [30,00–49,00]	47,25 ^{*#} [43,00–51,00]
Длина тела, Z-оценка	0,028 ^{*#§} [-2,90–3,10]	-1,278 ^{*§} [-4,70–0,70]	-0,714 ^{*#} [-2,80 – (-1,10)]
Окружность головы, см	28,29 ^{*#§} [-20,00–34,00]	30,24 ^{*§} [25,00–33,00]	32,79 ^{*#} [30,00–35,00]
Окружность головы при рождении, Z-оценка	0,362 ^{*#§} [-2,10–3,90]	-0,789 ^{*§} [-3,00–1,00]	-0,658 ^{*#} [-2,50–1,10]

Примечание. * — различия статистически значимы с 1-й группой ($p < 0,001$), # — различия статистически значимы со 2-й группой ($p < 0,001$), § — различия статистически значимы с 3-й группой ($p < 0,001$).

Таблица 2. Антропометрия и состав тела у недоношенных детей исследуемых групп при достижении 38–42 нед постконцептуального возраста в сравнении с доношенными новорожденными

Показатель	Недоношенные, соответствующие гестационному возрасту n=140	Недоношенные с задержкой внутриутробного развития n=58	Доношенные с задержкой внутриутробного развития n=64
Постконцептуальный возраст, нед	38,96 [34,00–57,30]	40,02 [36,4–57,3]	40,41 [38,9–44,3]
Масса тела, г	2,917 ^{#§} [2,024–6,390]	2,492 ^{*§} [1,636–5,715]	2,73 ^{*#} [2,08–3,29]
Масса тела, Z-оценка	-1,093 ^{#§} [-2,50–12,60]	-2,511 ^{*§} [-5,2 – (-0,60)]	-2,14 ^{*#} [-3,4 – (-0,9)]
Длина тела, см	49,047 ^{#§} [43,50–67,00]	47,178 ^{*§} [41,00–61,00]	48,79 ^{*#} [44–53]
Длина тела, Z-оценка	-0,470 ^{#§} [-2,60 – (-2,20)]	-1,78 ^{*§} [-5,7 – (-0,00)]	-1,3 ^{*#} [-3,5–0,2]
Окружность головы, см	33,830 [29,00–142,00]	33,56 [31,00–42,00]	33,93 [32–37]
Окружность головы, Z-оценка	-0,418 [-2,80–12,30]	-0,879 [-2,80–1,60]	-1,07 [-2–0,1]
Fat mass, кг	0,470 ^{#§} [-0,024–1,737]	0,38 ^{*§} [0,11–1,27]	0,281 ^{*#} [0,067–0,638]
Fat mass, %	14,871 ^{#§} [1,00–32,30]	14,757 ^{*§} [5,80–25,10]	10,060 ^{*#} [2,20–19,30]
FFM, кг	2,44 ^{#§} [1,72–4,89]	2,108 ^{*§} [1,38–4,50]	2,45 ^{*#} [1,95–3,05]

Примечание. * — различия статистически значимы с 1-й группой ($p < 0,001$), # — различия статистически значимы со 2-й группой ($p < 0,001$), § — различия статистически значимы с 3-й группой ($p < 0,001$).

Таблица 3. Гормональный статус недоношенных детей исследуемых групп по достижении 38–42 нед постконцептуального возраста

Показатель	Недоношенные, соответствующие гестационному возрасту n=140	Недоношенные с задержкой внутриутробного развития n=58	Доношенные с задержкой внутриутробного развития n=64
Постконцептуальный возраст, нед	38,96 [34,00–57,30]	40,02 [36,4–57,3]	40,41 [38,9–44,3]
C-пептид, нг/мл	1,299 [0,38–3,13]	1,412 [*] [0,61–1,92]	1,35 [*] [0,31–2,95]
Инсулин, мкЕд/мл	9,248 [1,05–49,42]	11,908 ^{*§} [3,14–30,54]	9,74 [0,82–29,47]
Кортизол, нмоль/л)	191,8 [129,7–436,1]	215,8 [*] [135,6–418,1]	231,8 [*] [162,8–378,1]
Соматотропный гормон, нг/мл	8,641 [1,17–24,95]	7,632 [*] [2,71–13,52]	6,56 [*] [1,37–11,54]
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	83,477 [40,98–126,90]	88,608 [*] [76,58–98,24]	106,20 [*] [62,95–146,40]
Глюкоза, моль/л	3,5 [3,0–4,2]	3,4 [2,1–3,8]	3,6 [2,9–4,1]

Примечание. * — различия статистически значимы с 1-й группой ($p < 0,001$), # — различия статистически значимы со 2-й группой ($p < 0,001$), § — различия статистически значимы с 3-й группой ($p < 0,001$).

ванную молочную смесь ($p < 0,001$). Состав тканей тела этих пациентов характеризовался высоким содержанием жировой массы ($p < 0,001$). Уровни IGF1, инсулина, C-пептида были наибольшими, а СТГ наименьшим у пациентов, получавших специализированную молочную смесь, в сравнении с детьми на грудном вскармливании (табл. 4).

При анализе антропометрических данных недоношенных пациентов, родившихся со ЗВУР (табл. 5), не выявлено достоверных различий массы, длины тела, окружности головы и их Z-оценок по достижении возраста

доношенности у детей с различными видами вскармливания. Однако, в составе тканей тела недоношенных пациентов со ЗВУР, получавших специализированную молочную смесь, выявлено достоверно более высокое содержание как абсолютных, так и относительных (%) количеств жировой массы ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами на грудном вскармливании. Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении инсулина, IGF1 и C-пептида: эти показатели были достоверно выше у детей, вскармливаемых молочной смесью, по сравнению с пациентами, получавшими грудное молоко.

Таблица 4. Антропометрия, состав тела и гормональный статус у недоношенных детей с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту 38–42 нед постконцептуального возраста, в зависимости от вида вскармливания

Показатель	ГМ n=46	МС n=45	ГМ+МС n=49
Масса тела, г	2,829 [#] [2,035–5,024]	3,175 [§] [2,310–6,029]	2,851 [#] [2,02–6,39]
Масса тела, Z-оценка	-1,153 [-2,50–2,60]	-0,941 [-2,40–0,70]	-1,124 [-2,20–1,20]
Длина тела, см	49,162 [45,00–58,50]	50,045 [44,00–59,50]	48,514 [43,50–61,00]
Длина тела, Z-оценка	-0,290 [-2,60–2,20]	-0,422 [-2,30–2,30]	-0,602 [-2,20–1,20]
Окружность головы, см	33,648 [30,50–37,50]	34,451 [30,00–41,00]	33,629 [29,00–42,00]
Окружность головы, Z-оценка	-0,451 [-2,80–1,20]	-0,341 [-2,30–2,30]	-0,436 [-2,80–1,90]
Fat mass, кг	0,452 [0,024–1,573]	0,571 ^{*§} [0,209–1,665]	0,435 [0,010–1,737]
Fat mass, %	14,967 [1,00–32,300]	16,53 [7,40–32,20]	14,042 [1,70–31,40]
FFM, кг	2,378 [#] [1,720–3,541]	2,605 [*] [1,950–4,655]	2,417 [1,796–4,890]
C-пептид, нг/мл	1,083 [0,380–3,130]	1,628 ^{*§} [0,820–3,110]	1,219 [0,710–2,270]
Соматотропный гормон, нг/мл	10,596 [4,94–22,31]	3,808 ^{*§} [1,17–7,39]	10,177 [1,96–24,95]
Инсулиноподобный фактор роста I, нг/мл	71,076 ^{*§} [40,98–104,90]	98,871 [*] [70,66–126,90]	81,88 [48,36–126,90]
Инсулин, мкЕд/мл	8,409 ^{*§} [2,22–9,42]	10,491 [*] [3,68–22,68]	9,255 [1,05–11,19]

Примечание. * — различия статистически значимы с 1-й группой ($p < 0,001$), # — различия статистически значимы со 2-й группой ($p < 0,001$), § — различия статистически значимы с 3-й группой ($p < 0,001$). ГМ — пациенты, вскармливаемые грудным молоком, обогащенным при необходимости, МС — пациенты, вскармливаемые специализированной молочной смесью, ГМ+МС — дети, получавшие смешанное вскармливание.

Таблица 5. Антропометрия, состав тела и гормональный статус у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития в 38–42 нед постконцептуального возраста в зависимости от вида вскармливания

Показатель	ГМ n=20	МС n=20	ГМ+МС n=18
Масса тела, г	2,818 [1,250–2,135]	2,615 [2,210–4,571]	2,630 [1,95–5,71]
Масса тела, Z-оценка	-3,130 [-3,80 – (-2,50)]	-2,225 [-5,20 – (-0,60)]	-2,39 [-3,10 – (-1,70)]
Длина тела, см	46,66 [45,00–50,00]	47,55 [45,00–57,00]	47,46 [42,00–61,00]
Длина тела, Z-оценка	-1,966 [-3,10 – (-0,30)]	-1,812 [-5,70 – (-0,80)]	-1,542 [-2,90–0,00]
Окружность головы, см	32,66 [32,00–33,50]	33,78 [32,00–36,00]	33,63 [31,00–42,00]
Окружность головы, Z-оценка	-1,66 [-2,20 – (-0,90)]	-0,685 [-2,80–0,80]	-0,80 [-1,80–1,60]
Fat mass, кг	0,350 [#] [0,284–0,402]	0,436 [*] [0,284–1,036]	0,370 [0,113–1,211]
Fat mass, %	15,80 [#] [13,50–18,70]	16,07 [*] [11,40–22,70]	14,72 [5,800–25,00]
FFM, кг	1,869 [#] [1,753–2,033]	2,18 [*] [1,785–3,530]	2,161 [#] [1,708–4,505]
C-пептид, нг/мл	0,83 [#] [0,61–1,05]	1,71 [*] [1,50–1,92]	1,680 [1,45–1,86]
Соматотропный гормон, нг/мл	7,71 [#] [2,71–9,71]	7,14 [*] [6,715–7,581]	5,521 [3,13–7,01]
Инсулиноподобный фактор роста I, нг/мл	76,58 [#] [54,76–60,20]	89,80 [*] [85,42–94,19]	88,24 [76,50–90,76]
Инсулин, мкЕд/мл	4,00 [#] [3,14–4,86]	10,97 [*] [10,16–11,92]	9,54 [8,75–10,14]

Примечание. * — различия статистически значимы с 1-й группой ($p < 0,05$), # — различия статистически значимы со 2-й группой ($p < 0,05$), § — различия статистически значимы с 3-й группой ($p < 0,05$). ГМ — пациенты, вскармливаемые грудным молоком, обогащенным при необходимости, МС — пациенты, вскармливаемые специализированной молочной смесью, ГМ+МС — дети, получавшие смешанное вскармливание.

Таблица 6. Антропометрия, состав тела и гормональный статус у доношенных детей с задержкой внутриутробного развития в 38–42 нед постконцептуального возраста в зависимости от вида вскармливания

Показатель	ГМ n=22	МС n=22	ГМ+МС n=20
Масса тела, г	2,602 [2,082–3,184]	2,861 [2,174–3,285]	2,731 [2,230–3,300]
Масса тела, Z-оценка	-2,545 [-3,40 – (-1,400)]	-1,845 [-3,20 – (-0,90)]	-2,090 [-3,10 – (-1,20)]
Длина тела, см	48,45 [46,50–53,00]	49,72 [46,00–52,00]	48,47 [44,00–52,00]
Длина тела, Z-оценка	-1,563 [-2,80–0,20]	-0,872 [-2,10–0,10]	-1,404 [-3,50–0,10]
Окружность головы, см	33,75 [32,50–35,50]	34,02 [33,00–37,00]	34,00 [32,00–36,50]
Окружность головы, Z-оценка	-1,32 [-2,00 – (-0,70)]	-0,94 [-1,60 – (-0,10)]	-1,01 [-1,80–0,10]
Fat mass, кг	0,268 [0,132–0,475]	0,294 [0,060–0,550]	0,282 [0,079–0,638]
Fat mass, %	10,08 [6,00–17,30]	10,08 [2,20–18,00]	10,03 [3,500–19,00]
FFM, кг	2,334 [1,950–2,788]	2,567 [1,980–3,045]	2,449 [2,061–2,978]
C-пептид, нг/мл	0,91 [0,32–1,68]	1,80 [1,20–2,72]	1,40 [0,31–2,95]
Соматотропный гормон, нг/мл	5,75 [1,38–9,88]	7,22 [5,80–10,56]	6,73 [2,91–11,54]
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	104,5 [82,74–146,40]	75,30 [50,70–82,70]	110,68 [62,95–140,40]
Инсулин, мкЕд/мл	6,47 [1,61–11,69]	16,04 [11,80–25,17]	9,00 [0,82–29,47]

Примечание. ГМ — пациенты, вскармливаемые грудным молоком, обогащенным при необходимости, МС — пациенты, вскармливаемые специализированной молочной смесью, ГМ+МС — дети, получавшие смешанное вскармливание.

Анализ антропометрических данных и состава тела доношенных пациентов, родившихся со ЗВУР (табл. 6), не выявил статистически значимых различий среди пациентов с различными видами вскармливания.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Методология исследования объединила оценку антропометрических параметров, состава тела и некоторых гормональных констант у недоношенных детей по достижении возраста доношенности. Это позволило установить отсутствие в данном критическом периоде онтогенеза значимых различий физикальных данных у недоношенных, родившихся с массой тела, соответствующей гестационному возрасту, и доношенных пациентов со ЗВУР; у недоношенных со ЗВУР отмечено снижение массы тела. Выявлено более высокое процентное содержание жировой ткани у недоношенных детей; что при наличии ЗВУР сочеталось с дисбалансом гормональных показателей. Наиболее высокий удельный вес жировой ткани, а также повышенные уровни инсулина, С-пептида и IGF1 были характерны для недоношенных детей на искусственном вскармливании.

Обсуждение основного результата исследования

Исследование показателей, характеризующих процессы постнатального роста, продемонстрировало наиболее высокое содержание инсулина в сыворотке крови недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития — 11,908 против 9,248 и 9,74 мкЕд/мл ($p < 0,001$) у недоношенных, соответствующих гестационному возра-

сту, и доношенных пациентов со ЗВУР соответственно. Аналогичная тенденция выявлена в отношении содержания IGF1. Высокое содержание С-пептида у пациентов со ЗВУР подтверждает интенсивную продукцию инсулина. В то же время концентрации в сыворотке крови СТГ, отличающегося опосредованным контринсулярным и анаболическим действием, характеризовались меньшими значениями в группах пациентов с задержкой внутриутробного развития по сравнению с недоношенными детьми без ЗВУР ($p < 0,001$). Как известно, антагонистическим действием по отношению к действию соматотропина на синтез белка, сторание жира и линейный рост обладают глюкокортикостероиды, в частности кортизол: наиболее высокие показатели кортизола в сыворотке крови выявлены у пациентов, родившихся со ЗВУР ($p < 0,001$).

При анализе влияния вида вскармливания на изучаемые показатели установлено, что среди недоношенных пациентов, родившихся с параметрами, соответствующими гестационному возрасту, достоверно большую массу тела и больший удельный вес жировой ткани имели младенцы на искусственном вскармливании, у них же были отмечены наибольшие уровни IGF1, инсулина и С-пептида.

У детей со ЗВУР достоверного влияния различных видов вскармливания на антропометрические показатели не отмечено, но у младенцев на искусственном вскармливании установлены более высокий удельный вес жировой ткани в составе тела, более высокие уровни инсулина, IGF1 и С-пептида, чем у детей этой группы, получавших естественное вскармливание.

Среди доношенных детей, родившихся со ЗВУР, достоверной связи изучаемых показателей с видом вскармливания не установлено.

Эпидемиологические исследования последних лет показали тесную взаимосвязь между ЗВУР и ранним началом формирования резистентности к инсулину, предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету, артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сердечно-сосудистым заболеваниями взрослых [12–14].

Для объяснения данной ассоциации была предложена концепция фетального программирования: внутриутробное воздействие недостаточного обеспечения питательными веществами во время критических периодов внутриутробной жизни может продолжительно влиять на развитие и функции эндокринной системы, что приводит к метаболическим изменениям, в том числе уменьшению чувствительности к инсулину [15].

Хотя знание механизмов, участвующих в процессе фетального программирования, может позволить разработать новые стратегии для раннего предупреждения отсроченных метаболических расстройств, патофизиологическая связь между фетальным замедлением роста и заболеваниями взрослых по-прежнему неясна.

Существует предположение, что антропометрические показатели ребенка в период его внутриутробного развития и новорожденного непосредственно связаны с уровнем циркулирующего IGF1; при этом дети, родившиеся маловесными, имеют значительно более низкие уровни IGF1, чем новорожденные с массой тела при рождении, соответствующей гестационному возрасту. Имеются свидетельства, что не только размеры плода и новорожденного, но также паттерны постнатального роста тесно связаны с циркулирующими уровнями гормонов роста. Известно, что большинство недоношенных детей, родившихся со ЗВУР, демонстрируют постнатальный догоняющий рост, являющийся компенсаторным феноменом недостаточного питания в условиях внутриутробного или раннего постнатального развития, онтогенетический смысл которого состоит в приведении антропометрических параметров к «собственным генетическим» центилям. Однако, поскольку у недоношенных детей недостаточно клеток для постнатальной репликации мышечной ткани, догоняющий рост стимулирует образование избыточного количества жировой ткани, обуславливает характер его распределения — более центральный и программирует более низкую мышечную массу тела в раннем детстве и зрелом возрасте, что представляет повышенный риск инсулинорезистентности и метаболических нарушений у этих субъектов [16]. До сих пор механизм такого «фетального программирования» неясен. Одна из основных гипотез представляет концепцию «бережливого фенотипа», которая утверждает, что недостаточное питание плода во время чувствительного периода внутриутробного роста влияет на становление и организацию конкретных тканей, обеспечивая развитие их устойчивости к действию инсулина. Согласно этой гипотезе, эндокринные изменения, индуцированные внутриутробной недостаточностью питания, предопределяют отвлечение ограниченного запаса питательных веществ для поддержания выживания и развития жизненно важных органов, таких как мозг, в ущерб росту [17].

В настоящее время сформулирована гипотеза «спасения плода». Тот факт, что дети, родившиеся со ЗВУР, в препубертатном периоде демонстрируют более высокую ответную реакцию инсулина, чем дети с нормальной массой тела при рождении, бросает вызов ранее предложенной теории клеточной гипоплазии. Модель «спасения плода» предполагает, что при недостатке питания у внутриутробного ребенка развивается периферическая резистентность к инсулину, позволяющая перераспреде-

лить питательные вещества, такие как глюкоза, в пользу жизненно важных органов [18]. Это вызывает постоянное снижение в скелетных мышцах количества транспортеров глюкозы или нарушение их функции. Снижение периферической чувствительности к инсулину стимулирует клетки к его большему получению с целью достижения нормальной гликемии, что может привести к клеточному истощению. Данная гипотеза подтверждается исследованиями на животных моделях, показавших снижение концентрации белка-транспортера глюкозы в скелетных мышцах плодов со ЗВУР и их нормальные концентрации в головном мозге.

Роль IGF1 в процессе внутриутробного роста ребенка подтверждается многочисленными наблюдениями. Сведения о тесной связи между концентрациями в сыворотке пуповинной крови IGF1 и массой тела при рождении сообщались неоднократно [5, 19]. Дети со ЗВУР демонстрируют перестройку эндокринной системы, имея при рождении низкие концентрации инсулина, IGF1 и высокие концентрации гормона роста. Нормализация этих параметров происходит во время первых 3 мес после рождения. Можно предположить, что ткани, испытывающие хроническое истощение инсулина и IGF1 в ходе внутриутробной жизни, внезапно подвергаются увеличению концентрации этих двух гормонов вскоре после рождения, начинают противодействовать их добавочному инсулиноподобному действию, развивая резистентность к инсулину как метаболический механизм защиты организма от гипогликемии. Согласно этой модели, решающим временем для развития отсроченных последствий является ранний постнатальный период, во время которого догоняющий рост имеют около 80% детей со ЗВУР [20].

Кроме того, глюкозоиндуцированная инсулиновая реакция у младенцев с догоняющим ростом выше, чем у детей без значительного догоняющего роста: то есть дети со ЗВУР, которые демонстрируют раннее и быстрое восстановление массы тела после внутриутробной задержки роста, будут подвержены более высокому риску возникновения метаболических нарушений, таких как резистентность к инсулину и инсулинзависимый сахарный диабет в зрелом возрасте [21, 22].

Таким образом, к развитию метаболического синдрома приводит как недостаточное внутриутробное питание плода, так и избыточное потребление нутриентов недоношенным ребенком в первые два года жизни. При этом недостаточный постнатальный рост также может быть независимым фактором для неблагоприятных последствий у недоношенных детей [23].

Мы предполагаем, что значительные усилия, направленные организмом новорожденного ребенка со ЗВУР на восстановление массо-ростовых показателей после рождения, связаны со сверхактивацией системы IGF, находящейся в состоянии покоя в течение внутриутробной жизни, чтобы отвлечь ограниченные питательные вещества от роста к сохранению жизненно важных органов, что затем индуцирует метаболическую дезадаптацию с долгосрочными эффектами. Вторичная резистентность к инсулину, связанная с другими факторами риска, такими как генетическая предрасположенность или ожирение, может в конечном итоге привести к развитию инсулинзависимого сахарного диабета, который, таким образом, представляет собой потенциально долгосрочное последствие догоняющего роста у детей со ЗВУР.

Настоящее исследование уровней основных гормонов, связанных с регуляцией углеводного, белкового и жирового обмена, позволили установить их зависимость не только от степени зрелости ребенка к моменту рож-

дения, но и от «напряженности» процессов внутриутробного онтогенеза, реализующихся в дефиците массы тела к моменту рождения (наличие или отсутствие ЗВУР), а также от характера вскармливания.

Выявлено, что постнатальный рост недоношенных детей со ЗВУР сопряжен с более высокими уровнями инсулина, IGF1 и С-пептида по сравнению с недоношенными, родившимися с параметрами физического развития, соответствующими гестационному возрасту. Наоборот, уровень СТГ у недоношенных со ЗВУР достоверно снижен. Обнаруженные реципрокные (разнонаправленные) соотношения уровней исследуемых гормонов у недоношенных детей со ЗВУР свидетельствуют о сдвиге у них метаболических процессов на фоне «агрессивного» вскармливания в сторону усиления адипонеогенеза. Наиболее отчетливая разница содержания исследованных гормонов, коррелирующая с наиболее высоким удельным весом жировой массы в составе тела, обнаружена у недоношенных детей со ЗВУР, находящихся на искусственном вскармливании. Можно предположить, что доношенные дети со ЗВУР в меньшей степени подвержены риску раннего неблагоприятного метаболического программирования по сравнению с недоношенными пациентами. Высокие уровни IGF1, выявленные у доношенных пациентов, получавших исключительно или преимущественно грудное вскармливание, при нормальных показателях в сыроворотке крови инсулина, свидетельствуют о достаточном обеспечении белком при данном виде вскармливания. Таким образом, материнское/донорское грудное молоко для вскармливания доношенных пациентов со ЗВУР не нуждается в дополнительном обогащении.

В то же время использование для вскармливания доношенных пациентов со ЗВУР специализированных молочных смесей с повышенным содержанием белка (2,2 г /100 мл) сопровождалось высокими показателями инсулина в крови.

Противоположная соматоэндокринная направленность в процессе постнатального роста выявлена у недоношенных и доношенных детей со ЗВУР, вскармливаемых грудным молоком. При отсутствии значимых статистических различий в антропометрических показателях по сравнению с детьми, получавшими молочные смеси, состав тела у них характеризовался меньшим содержанием жировой ткани при нормальных показателях инсулина, С-пептида, IGF1 и СТГ. Таким образом, нутритивный статус недоношенных и доношенных детей со ЗВУР, получавших грудное молоко, является наиболее оптимальным.

Ограничения исследования

Недоношенные дети, включенные в наше исследование, поступали в стационар из реанимационных отделений родильных домов в возрасте 3–5 дней жизни, поэтому мы не располагали достоверными данными об их обеспеченности белком и энергией в этот период.

Заключение

Изучение динамики состава тела у незрелых младенцев позволит не только оценить связи метаболизма с перинатальными факторами риска, но и определить адекватность методики вскармливания недоношенных детей. Комплексное исследование нутритивного статуса недоношенных детей различного гестационного возраста, включающее определение состава тканей тела с выявлением направленности основных пластических процессов, существенно дополняет критерии оценки адекватности вскармливания у недоношенных детей, и в дальнейшем, после проведения проспективного наблюдения, может быть рекомендовано к использованию в специализированных отделениях и перинатальных центрах для повышения эффективности выхаживания недоношенных детей.

Для оценки риска метаболических нарушений у недоношенных детей необходимо их комплексное обследование по достижении возраста доношенности (38–42 нед) с контролем гормональных и биохимических констант и состава тела, что позволит впоследствии направленно корректировать питание незрелых младенцев и проводить раннюю профилактику метаболических расстройств.

Источник финансирования

Статья подготовлена в рамках реализации научно-исследовательской программы ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, комплексная тема № 01201351621

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 240 с. [Namazova-Baranova LS, editor. *Printsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonoshennykh detei*. Moscow: Peditr; 2013. 240 p. (In Russ).]
2. Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003;361(9363):1089–1097. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12895-4.
3. Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, et al. Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation*. 2004;109(9):1108–1113. doi: 10.1161/01.CIR.0000118500.23649.DF.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., и др. Оценка нутритивного статуса недоношенных детей методом воздушной плевтизографии: первое российское проспективное наблюдение // Вестник Российской академии медицин-
ских наук. — 2013. — Т.68. — №4 — С. 10–16. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Belyaeva IA, et al. Evaluation of premature infants nutritional status by air plethysmography: first Russian prospective study. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2013;68(4):10–16. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v68i4.605.
5. Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, et al. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(5):605–612. doi: 10.1530/EJE-07-0286.
6. Lapillonne A, Braillon P, Claris O, et al. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr*. 1997;86(2):196–200 doi: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08868.x.
7. Jaquet D, Gaboriau A, Czernichow P, Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1401–1406. doi: 10.1210/jcem.85.4.6544.

8. Mericq V, Ong KK, Bazaes R, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. *Diabetologia*. 2005;48(12):2609–2614. doi: 10.1007/s00125-005-0036-z.
9. Yau KI, Chang MH. Growth and body composition of preterm, small-for-gestational-age infants at a postmenstrual age of 37-40 weeks. *Early Hum Dev*. 1993;33(2):117–131. doi: 10.1016/0378-3782(93)90207-B.
10. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003;3:13. doi: 10.1186/1471-2431-3-13.
11. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(1):85–91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
12. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61–73. doi: 10.1056/NEJMra0708473.
13. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Suarez L, et al. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2079–2083. doi: 10.1210/jc.2007-2850.
14. Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, et al. Nutrition in infancy and long-term risk of obesity: evidence from 2 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1133–1144. doi: 10.3945/ajcn.2010.29302.
15. Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1802–1809. doi: 10.1056/NEJMoa044160.
16. Ong KK, Loos RJ. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr*. 2006;95(8):904–908. doi: 10.1080/08035250600719754.
17. Casey PH, Bradley RH, Whiteside-Mansell L, et al. Evolution of obesity in a low birth weight cohort. *J Perinatol*. 2012;32(2):91–96. doi: 10.1038/jp.2011.75.
18. Mathai S, Cutfield WS, Derraik JG, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in adults born preterm and their children. *Diabetes*. 2012;61(10):2479–2483. doi: 10.2337/db11-1672.
19. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med*. 2004;351(21):2179–2186. doi: 10.1056/NEJMoa042275.
20. Fabricius-Bjerre S, Jensen RB, Faerch K, et al. Impact of birth weight and early infant weight gain on insulin resistance and associated cardiovascular risk factors in adolescence. *PLoS One*. 2011;6(6):e20595. doi: 10.1371/journal.pone.0020595.
21. Socha P, Grote V, Gruszfeld D, et al. Milk protein intake, the metabolic-endocrine response, and growth in infancy: data from a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(6 Suppl):1776S–1784S. doi: 10.3945/ajcn.110.000596.
22. Ong KK, Langkamp M, Ranke MB, et al. Insulin-like growth factor I concentrations in infancy predict differential gains in body length and adiposity: the Cambridge Baby Growth Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):156–161. doi: 10.3945/ajcn.2008.27408.
23. Pencharz PB. Protein and energy requirements for 'optimal' catch-up growth. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64 Suppl 1:S5–7. doi: 10.1038/ejcn.2010.39.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Беляева Ирина Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор кафедры РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заведующая отделением для недоношенных детей ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, e-mail: belyaeva@nczd.ru, SPIN-код: 4869-6271, orcid.org/0000-0002-8717-2539

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, директор НИИ педиатрии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, e-mail: namazova@nczd.ru, SPIN-код: 1312-2147

Бомбардинова Елена Петровна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения для недоношенных детей ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, SPIN-код: 8869-6904, orcid.org/0000-0002-6677-2914

Окунева Маргарита Валерьевна, аспирант отделения для недоношенных детей ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 134-15-19, e-mail: dr.rita@list.ru, SPIN-код: 9863-2714, orcid.org/0000-0003-1378-6797

Г.А. Новик¹, Е.Г. Халева¹, М.В. Жданова¹, Н.В. Бычкова²¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация² Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование эффективности и безопасности длительного применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока

446

Обоснование. Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) выявляется у 2–3% детей первого года жизни. Переход на высокогидролизную смесь не всегда устраняет симптомы АБКМ (5%). **Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность длительного использования аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока и выявить предикторы успешного перевода детей с аминокислотной смеси на высокогидролизную. **Методы.** В открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование продолжительностью 365 дней были включены 43 ребенка с аллергией к белкам коровьего молока в возрасте от 3 до 12 мес. АБКМ верифицировалась согласно международным (DRAGMA, 2010) и российским клиническим рекомендациям. После включения пациента в исследование ребенку назначалась высокогидролизная смесь на 4 нед с оценкой эффекта элиминации: в случае отсутствия эффекта ребенку с диагностической целью назначалась аминокислотная смесь на 2 нед, и при получении эффекта он продолжал получать ее не менее 6 мес. Диета считалась эффективной, если на фоне применения смеси было отмечено исчезновение клинических проявлений АБКМ. **Результаты.** У детей, получающих аминокислотную смесь, отмечались более высокие прибавки в показателях массы и роста в течение первых 6 мес по сравнению с детьми, получающими высокогидролизную смесь, но без последующих различий через 1 год наблюдения. Через 4 нед применения аминокислотной смеси были отмечены снижение индекса SCORAD с 46,84 (SD 4,164) до 2,52 (SD 2,204) ($p=0,005$) и исчезновение гастроинтестинальных проявлений аллергии к белкам коровьего молока с 3-го по 14-й день. Через 4 нед элиминационной диеты у 100% детей отмечалась нормализация ранее повышенного кальпротектина в кале ($p<0,05$), а через 6 мес у 60% детей — нормализация индекса активации базофилов. Через 6 мес 38,7% детей, получающих аминокислотную смесь, удалось ввести высокогидролизную смесь, через 9 мес — еще 12,9% детей, а через 12 — еще 25,8%. **Заключение.** Использование аминокислотной смеси у детей с АБКМ является эффективным и безопасным методом диетотерапии, не удлиняющим период элиминации, необходимым для формирования толерантности к белкам коровьего молока, оказывающим положительное влияние на физическое развитие ребенка. Нормализация ответа в тесте специфической активации базофилов с аллергеном молока может рассматриваться как предиктор успешного перевода детей с аллергией к белкам коровьего молока с аминокислотной смеси на высокогидролизную.

Ключевые слова: аминокислотная смесь, аллергия к белкам коровьего молока, тест активации базофилов, кальпротектин.

(Для цитирования: Новик Г.А., Халева Е.Г., Жданова М.В., Бычкова Н.В. Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование эффективности и безопасности длительного применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока. *Вестник РАМН.* 2016;71(6):446–457. doi: 10.15690/vramn757)

Обоснование

Белок коровьего молока (БКМ) — ведущий по клинической значимости аллерген раннего детского возраста [1]. По данным Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, пик заболеваемости аллергией к белкам коровьего молока (АБКМ) приходится на первый год жизни, составляя 2–3% среди грудных детей [2].

Согласно международным и федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с АБКМ, в настоящее время не существует единого общепризнанного диагностического теста, на основании которого может быть выставлен диагноз [2–4]. Именно поэтому диагноз устанавливается на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания, результа-

тов специфического аллергологического обследования с пищевыми аллергенами, а также на основании полного исчезновения симптомов после назначения элиминационной диеты и их появления вновь после диагностического введения продукта. Согласно современным рекомендациям, с целью создания адекватного рациона питания детям раннего возраста с АБКМ при недостатке или отсутствии грудного молока должны использоваться смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот [1–3]. К сожалению, и переход на высокогидролизную смесь не всегда приводит к исчезновению симптомов аллергии к белкам коровьего молока, так как даже на нее возможно развитие аллергической реакции. Считается, что процент детей с АБКМ, у которых нет клинического улучшения на фоне приема высокогидролизной смеси, относительно низкий (5%).

Аминокислотные смеси используются клиницистами, поскольку они считают, что клинический эффект от них виден быстрее, чем на высокогидролизные смеси, вероятность рецидива аллергии к белкам коровьего молока ниже и удовлетворенность терапией у пациентов выше [5, 6]. Существуют абсолютные показания к назначению аминокислотной смеси в качестве первой линии: анафилактические реакции на белок коровьего молока, поражения желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь) и синдром Хейнера [7, 8].

Хорошо известны роль и место IgE-зависимых реакций в формировании АБКМ, но острые реакции гиперчувствительности могут быть связаны не только с увеличением IgE, но и с повышением уровня свободных легких цепей иммуноглобулинов (IgLC) [9, 10]. Другим направлением в изучении гастроинтестинальных проявлений АБКМ является определение кальпротектина в кале в динамике на фоне элиминационной диеты. Кальпротектин — это цитозольный белок, который относится к белкам S100 и обладает иммуномодуляторным, антимикробным, антипролиферативным и противоопухолевым действием. Определение количества кальпротектина в кале является чувствительным и неинвазивным маркером, который определяет активное воспаление в гастроинтестинальном тракте у детей [11–13]. Отсутствие клинических проявлений заболевания, непосредственно связанных с приемом продукта, наличие не-IgE-зависимых механизмов формирования заболевания, затрудняющих лабораторное подтверждение сенсибилизации, — все это создает проблемы адекватной и своевременной диагностики и лечения аллергических поражений пищеварительного тракта.

Идет активный поиск новых лабораторных методов диагностики, среди которых наиболее перспективны-

ми являются клеточные функциональные тесты *in vitro*. Главная идея использования функциональных клеточных тестов состоит в возможности моделирования *in vitro* контакта предполагаемого аллергена с базофилами периферической крови пациента с последующим выявлением наличия сенсибилизации к этому аллергену. Тест активации базофилов с оценкой методом проточной цитометрии в настоящее время является наиболее стандартизованным, чувствительным и специфичным среди всех функциональных клеточных тестов [14].

«Золотым стандартом» диагностики пищевой аллергии является двойная слепая плацебоконтролируемая проба, которая используется чаще в научных исследованиях и в нашей стране не разрешена для клинической практики [1]. Поэтому вопросы диагностики пищевой аллергии остаются актуальными. Учитывая это, возникает необходимость введения в практику новых диагностических тестов, позволяющих выявлять детей, у которых пищевая аллергия проявляется в виде IgE-зависимых и/или не-IgE-зависимых реакций.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность длительного использования аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока и выявить предикторы успешного перевода детей с аминокислотной смеси на высокогидролизную.

Методы

Дизайн исследования

Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование продолжительностью 365 дней в группах детей, получающих аминокислотную или высокогидролизную смесь (рис. 1).

G.A. Novik¹, E.G. Khaleva¹, M.V. Zdanova¹, N.V. Bychkova²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

² The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint-Petersburg, Russian Federation

Evaluation of Efficacy and Safety of Longterm Feeding with Amino Acid-Based Formula in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: Results of the Open-Label Prospective Controlled Post-Registration Trial

Background: The cow's milk allergy (CMA) prevalence is 2–3% in children under one year. Approximately in 5% of cases transferring to extensively hydrolysed formula (eHF) doesn't lead to disappearance of CMA symptoms. **Aims:** Evaluation of efficacy and safety of amino-acid formula (AAF) longterm feeding in children under one year and development of predictors of successful transfer from AAF to eHF. **Materials and methods:** In open-label prospective post-registration trial duration of 365 days were included 43 children aged from 3 to 12 months with CMA. CMA was based on Russian and international guidelines. When a patient was included in the trial, child received eHF for 4 weeks with the evaluation of the effect of elimination diet (ED): in case of absence of effect, for diagnostic purposes child feed with AAF for 2 weeks and upon receiving the effect, child continued to receive it for at least 6 months. Diet was considered effective if there were observed disappearance of clinical manifestations of CMA during of formula using. **Results:** Children fed with AAF gain weight and increased height statistically higher during the first 6 months, compared with children receiving eHF, but without subsequent difference in a year. After 4 weeks' of AAF feeding, there was a significant decrease in SCORAD index from 46.84 (SD 4.164) to 2.52 (SD 2.204) ($p=0.005$); disappearance of gastrointestinal manifestations of CMA from 3 to 14 day. After 4 weeks, the 100% normalization of previously elevated faecal calprotectin ($p<0.05$) was observed; and after 6 months. ED, in 60% of children normalization of the index of activation of basophils with milk was observed. 38.7% of children were transferred to eHF in 6 months, 12.9% and 25.8% in 9 and 12 months respectively. **Conclusions:** Use of AAF for children with CMA is an effective and safe treatment without lengthening the period of elimination, which is necessary for the formation of tolerance to cow's milk protein and has a positive impact on weight and height. Normalization of specific activation of basophils with milk could be considered as a predictor of successful transfer from AAF to eHF in children with CMA.

Key words: amino-acid based formula, cow's milk protein allergy, basophil activation test, faecal calprotectin.

(For citation: Novik G.A., Khaleva E.G., Zdanova M.V., Bychkova N.V. Evaluation of Efficacy and Safety of Longterm Feeding with Amino Acid-Based Formula in Infants with Cow's Milk Protein Allergy: Results of the Open-Label Prospective Controlled Post-Registration Trial. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):446–457. doi: 10.15690/vramn757)

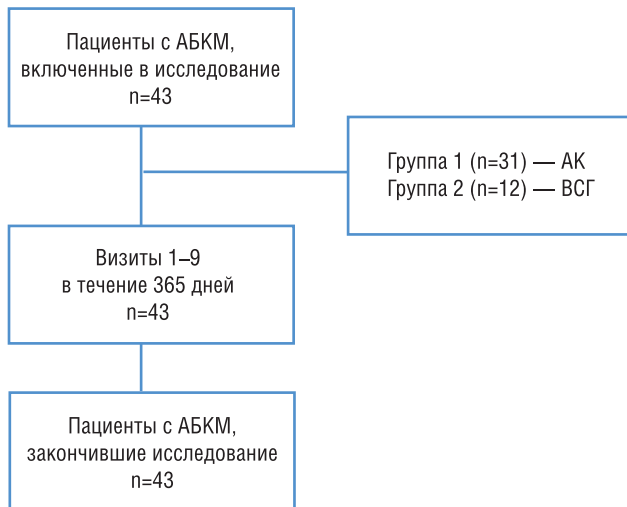


Рис. 1. Участники исследования первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока

Примечание. АБКМ — аллергия к белкам коровьего молока, АК — аминокислотная смесь, ВСГ — высокогидролизная смесь.

Все пациенты наблюдались амбулаторно в течение 9 визитов. После включения пациента в исследование проводилось первое лабораторное тестирование, и ребенку назначалась высокогидролизная смесь на 4 нед с оценкой эффекта элиминации. В случае отсутствия результата ребенку с диагностической целью назначалась аминокислотная смесь на 2 нед, и при получении эффекта он продолжал получать ее не менее 6 мес. Если ребенок получал антигистаминные препараты и топические глюкокортикостероиды, то проведение лабораторных тестов откладывалось на 2 нед. Спустя 6 мес наблюдения по результатам второго лабораторного исследования решался вопрос коррекции диеты: детей, ранее получавших аминокислотную смесь, переводили на высокогидролизную, детей, получавших высокогидролизную смесь, — на гипоаллергенную. Аналогичная попытка перевода выполнена через 9 и 12 мес.

Критерии соответствия

Критерии включения пациента в исследование:

- 1) полученное от родителей (опекунов) пациента согласие на участие в исследовании;
- 2) дети обоих полов в возрасте 0–12 мес включительно;
- 3) пациенты с ранее или впервые установленным диагнозом атопического дерматита и подтвержденной АБКМ (анамнез, элиминационно-провокационный тест, положительный прик-тест и/или лабораторный тест, подтверждающий АБКМ);
- 4) тяжелые симптомы (индекс SCORAD >40 баллов) атопического дерматита, связанные с АБКМ, и/или наличие гастроинтестинальных проявлений АБКМ;
- 5) желание и возможность родителей/опекунов строго следовать плану визитов и другим требованиям протокола;
- 6) возможность проводить лечение пациента в амбулаторных условиях.

Критерии исключения пациента из исследования:

- 1) значимые, по мнению врача-исследователя, сопутствующие заболевания/состояния, которые делают сложным/невозможным участие пациента в исследовании или делают сложной интерпретацию клинических данных, полученных на любом этапе исследования;

- тяжелые инфекционные и паразитарные заболевания;
 - признаки или симптомы тяжелого или неконтролируемого почечного, печеночного, гематологического, гастроинтестинального, эндокринного, легочного, сердечного, неврологического или центрального заболевания;
 - подозрение на первичный иммунодефицит;
 - злокачественные новообразования на момент исследования;
- 2) использование системных глюкокортикостероидов в течение 4 нед до включения в исследование и на протяжении всего периода исследования;
 - 3) участие в клинических исследованиях или применении препарата, проходящего стадию изучения, в течение 6 мес до Визита 1 и на протяжении всего периода исследования;
 - 4) наличие легкого и среднетяжелого атопического дерматита (индекс SCORAD <40 баллов);
 - 5) применение пробиотических препаратов или бактериофагов;
 - 6) наличие отношений с исследовательским центром (пациент/его родители, опекуны являются прямым родственником исследователей, координатора исследования или служащего, нанятого исследователем);
 - 7) невыполнение пациентом требований программы исследования в ходе лечебного периода;
 - 8) отказ от участия в исследовании;
 - 9) жизнеугрожающие нежелательные явления (необязательно связанные с изучаемыми режимами терапии).

Условия проведения

Дети были обследованы на кафедре педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (Санкт-Петербург, Российская Федерация, далее СПбГПМУ). Лабораторное обследование проведено в лаборатории ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с сентября 2014 г. до мая 2016 г.

Описание медицинского вмешательства

На этапе включения ребенка в исследование проведено диагностическое введение обычной смеси на основе коровьего молока, далее в 6, 9, 12 мес — диагностическое введение высокогидролизной (детям, получающим аминокислотную смесь) и гипоаллергенной смеси (детям, получающим высокогидролизную смесь). Согласно федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока диагностическое введение смеси начинали с дозы, значительно меньшей той, которая вызвала реакцию. Срок наблюдения за реакцией после введения зависит также от характера предыдущих реакций на этот продукт и составляет от 2 ч при реакциях немедленного типа до 2 сут при реакциях замедленного типа в анамнезе. Если на первое диагностическое введение продукта никаких отрицательных реакций не отмечалось, продукт вводили в питание в постепенно возрастающих количествах с обязательной регистрацией всех симптомов [3]. Помимо

визитов осуществлялась телефонная связь с родителями/опекунами с целью регистрации отсроченных реакций (экзема, респираторные проявления, гастроинтестинальные симптомы).

Исходы исследования

Основной исход исследования

Диета считалась эффективной, если на фоне применения аминокислотной смеси было отмечено снижение интенсивности кожных симптомов, оцениваемых по индексу SCORAD, а также снижение потребности в наружной противовоспалительной терапии и пероральных антигистаминных препаратах, а у детей с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ наблюдалось их исчезновение.

Диета считалась безопасной, если не выявлялись никакие побочные эффекты при вскармливании аминокислотной смесью.

Дополнительные исходы исследования

Для совершенствования иммунологической диагностики сенсibilизации к белку коровьего молока были изучены следующие показатели: sIgE к молоку, оценка активации базофилов с аллергеном коровьего молока *in vitro*, относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE, плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов, а для динамической оценки гастроинтестинальных проявлений — кальпротектин в кале. Изучена возможность использования результатов теста активации базофилов с аллергеном коровьего молока в качестве предиктора успешности перевода детей с АБКМ с аминокислотной смеси на высокогидролизную. В конце исследования родители заполняли опросник об эффективности и безопасности применения смеси Neocate LCP (Нутриция, Великобритания).

Анализ в подгруппах

После включения пациента в исследование ребенку назначалась высокогидролизная смесь на 4 нед с оценкой эффекта элиминации: в случае отсутствия ответа ребенку с диагностической целью вводили аминокислотную смесь на 2 нед и при получении результата оставляли ее в рационе на протяжении не менее 6 мес.

Методы регистрации результатов

Клинические показатели

Диагноз АБКМ верифицировался согласно международным (DRAGMA, 2010) и российским клиническим рекомендациям [1–3]. В динамике оценивались показатели роста и веса, а также кожный индекс SCORAD. Эффективность аминокислотной смеси оценивалась на основе наличия/отсутствия клинических проявлений АБКМ, снижения потребности в наружной противовоспалительной терапии и пероральных антигистаминных препаратах, а ее безопасность — по отсутствию побочных эффектов.

Лабораторные методы обследования

1. Определение уровня общего и специфического IgE к молоку методом иммуноферментного анализа с использованием иммунологического анализатора Immulite (США).
2. Выявление спонтанной и индуцированной аллергеном коровьего молока активации базофилов методом проточной цитометрии (Cytomics FC500, Beckman-Coulter, США) с использованием коммерческого набора Allergenicity kit (Beckman-Coulter, США).

3. Алгоритм исследования активации базофилов *in vitro* включает 3 последовательных этапа: негативный контроль (исследование спонтанной активации базофилов), позитивный контроль (исследование индуцированной активации базофилов, стимулированной анти-IgE-антителами) и тестирование (исследование индуцированной активации базофилов, стимулированной аллергеном коровьего молока). Для определения степени активации базофилов был введен индекс активации — отношение индуцированной активации базофилов с аллергеном к спонтанной активации с буферным раствором. При индексе активации >1,05 отмечали наличие индуцированной активации базофилов на аллерген коровьего молока.
4. Определение IgE на базофилах периферической крови методом проточной цитометрии (Cytomics FC500, Beckman-Coulter, США): относительное количество базофилов, экспрессирующих IgE, плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов.
5. Определение дегрануляции тучных клеток крысы (J. Schwartz и соавт., 1965, в модификации Л.М. Ишимовой и Л.И. Зеличенко, 1991): определение *in vitro* доли (в %) подвергшихся дегрануляции тучных клеток перитонеальной жидкости у крыс после добавления к ней сыворотки крови обследуемого человека и испытываемого аллергена. Положительным считается результат больше 10% без деструкции в контроле (0–3%).
6. Определение скрытой крови в кале методом хроматографии.
7. Определение кальпротектина в кале методом иммуноферментного анализа.

Кожные пробы

Кожные прик-тесты с использованием наборов для диагностики Sevarpharma A.S. (Чешская Республика).

Провокационные пробы

Диагностическое введение продукта.

Этическая экспертиза

Обследование пациентов соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008). Все родители/опекуны подписали письменное информированное согласие. Протокол исследования был утвержден на этическом комитете в СПбГПМУ.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Для статистического анализа полученных данных использовали статистический пакет SPSS v. 19 (IBM, США, 2010). Оценка изучаемых иммунологических показателей была произведена с помощью критерия таблиц сопряженности для дихотомических переменных с применением теста Дункана. С целью определения различий между частотами двух дихотомических переменных использовался биномиальный тест, а для определения значимости этих различий — непараметрический критерий χ^2 . Для оценки более чем двух зависимых выборок для дихотомических переменных был использован тест Q Кохрана. Критический уровень значимости был принят за 5% (0,05).

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 43 ребенка с тяжелым атопическим дерматитом (индекс SCORAD >40%) и/или гастроинтестинальными проявлениями, связанными с аллергией к белкам коровьего молока. Мальчики составили 37% обследуемых, девочки — 63%; детей в возрасте 4–6 мес было 39%, в возрасте 7–12 мес — 61%. Масса тела детей до начала исследования составляла в среднем 8,3 кг (SD 1,2), рост — 67,81 см (SD 3,8). Исследование закончили все 43 ребенка.

Все дети, включенные в исследование, имели нормальные массо-ростовые показатели при рождении: масса тела — 3350,65 (SD 248,90) г, длина 51,2 (SD 1,16) см. Продолжительность грудного вскармливания составила 2,4 (SD 1,93) мес, при этом только 5 детей получали молоко матери более 4 мес.

В качестве терапии до начала исследования наиболее часто дети получали антигистаминные препараты (64%), топические глюкокортикостероиды I–II класса (слабой и средней силы по классификации Miller & Munro, 1980 с дополнениями) (76%), цинксодержащие топические средства (35%).

У всех детей был отягощен семейный анамнез: близкие родственники (родители, братья или сестры) страдали аллергическими болезнями (пищевая или лекарственная аллергия, рецидивирующая крапивница, поллиноз, бронхиальная астма). Аллергопатология у одного из родителей имела место в 65% случаев, у обоих родителей — в 13%, в 22% — у старших братьев или сестер.

Все дети, включенные в исследование, были доношенными. Беременность с угрозой прерывания протекала у 42% женщин, роды путем кесарева сечения были у 13% матерей.

Прикормы в соответствии с возрастом получали 7 (16,3%) детей. В качестве сопутствующей патологии у наблюдаемых детей выявлены проявления рахита I степени (19,5%), перинатальная патология центральной нервной системы (12%). У 18 (41,9%) детей были гастроинтестинальные симптомы аллергии к белкам коровьего молока в виде детских колик, рвоты (срыгивания), диареи, запоров, гемоколита, слизи в стуле.

Основные результаты исследования

Через 4 нед исследования дети были распределены следующим образом: в 1-ю группу вошел 31 (72,1%) ребенок, получающий аминокислотную смесь, во 2-ю — 12

(27,9%) детей, получающих высокогидролизную смесь (рис. 2). Средняя масса детей, вошедших в 1-ю группу, составляла 8,0 кг (SD 1,3), средний рост — 69,1 см (SD 3,9), возраст — 7,3 мес (SD 2,2), из них мальчиков было 61,3%, девочек — 39,7%. Во 2-й группе мальчиков было 33,3%, девочек — 66,7%; средняя масса тела детей составляла 9,3 кг (SD 0,9), рост — 70,8 см (SD 3,1), возраст — 8,4 мес (SD 1,1).

У детей, получающих аминокислотную смесь, исходная масса тела была достоверно меньше ($p=0,001$), но в течение первых 6 мес темповые прибавки были выше, чем в группе детей, получающих высокогидролизную смесь. Через 1 год от начала использования аминокислотной смеси масса тела детей достоверно не отличалась от группы детей, получающих высокогидролизную смесь (рис. 3). Аналогично массе тела показатели длины тела пациентов имели такую же динамику (рис. 4).

На фоне диетотерапии отмечалось купирование кожных симптомов атопического дерматита: индекс SCORAD достоверно снизился в обеих группах (рис. 5А). Индекс SCORAD в группе детей, получающих аминокислотную смесь, снизился с 46,84 (SD 4,164) до 2,52 (SD 2,204), а у детей, получающих высокогидролизную смесь, — с 47,8 (SD 4,264) до 3,3 (SD 2,669) (рис. 5Б).

Одним из показателей эффективности аминокислотной смеси явилась оценка потребности в медикаментозной терапии. Отмечено, что на фоне диетотерапии достоверно снизилась потребность в наружной терапии топическими глюкокортикостероидами (ТКС)/топическими ингибиторами кальциневрина (ТИК) — на 80% через 4 нед и более чем на 92% через 6 мес, цинксодержащими топическими средствами — на 96%, потребления современных антигистаминных препаратов — до 5%. Современная тактика использования ТКС заключается в использовании так называемой проактивной терапии: после достижения необходимого эффекта использовать ТКС сначала 3, а затем 2 раза/нед с последующей отменой и/или переходом на ТИК [15]. Через 6 мес все дети в качестве наружной терапии получали увлажняющие средства лечебной косметики и лишь 6% детей нуждались в курсах проактивной терапии ТКС/ТИК. Достоверных статистических различий в потребности медикаментозной терапии между группами детей, получающих аминокислотную или высокогидролизную смесь, не получено.

У всех детей с гастроинтестинальными симптомами отмечено исчезновение детских колик, рвоты (срыгивания), гемоколита на 3–4-й день применения аминокислотной смеси, а в среднем через 2 нед — отсутствие слизи в стуле и его нормализация (рис. 6).

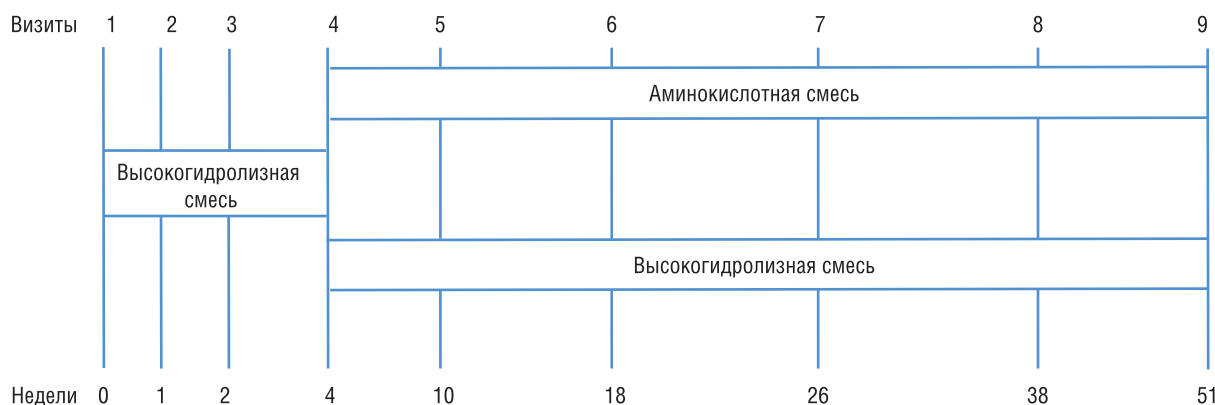


Рис. 2. Дизайн исследования

Примечание. Для детей до 1 года — Neocate LCP, после 1 года — Neocate Advance.

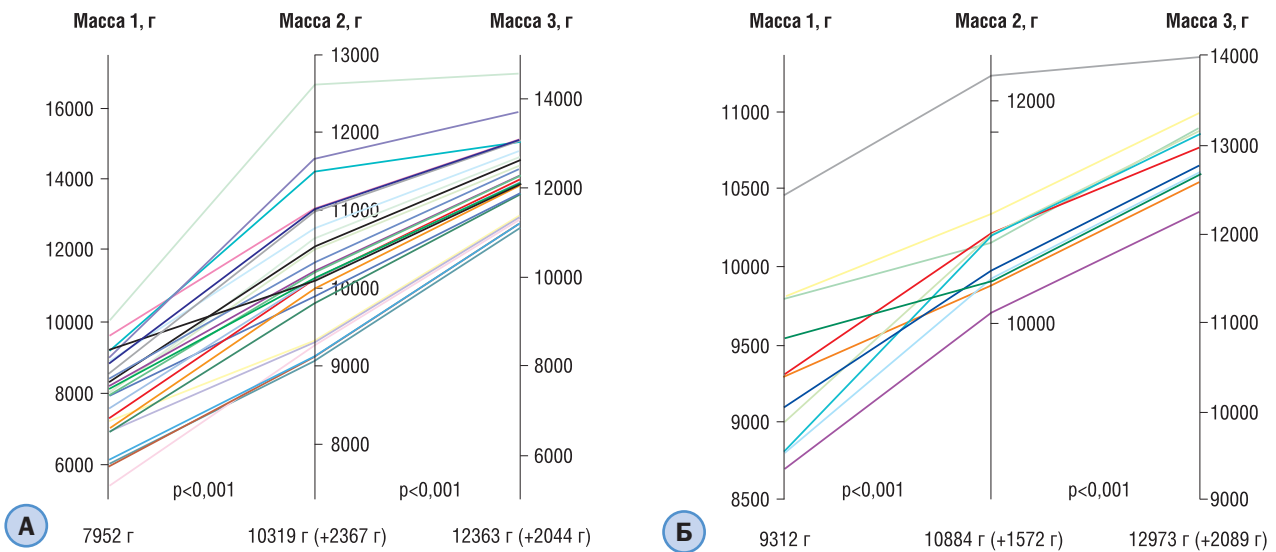


Рис. 3. Динамика массы тела у детей обеих групп в начале исследования, через 6 и 12 мес (масса 1–3)

Примечание. А — дети, получающие аминокислотную смесь, Б — дети, получающие высокогидролизную смесь.

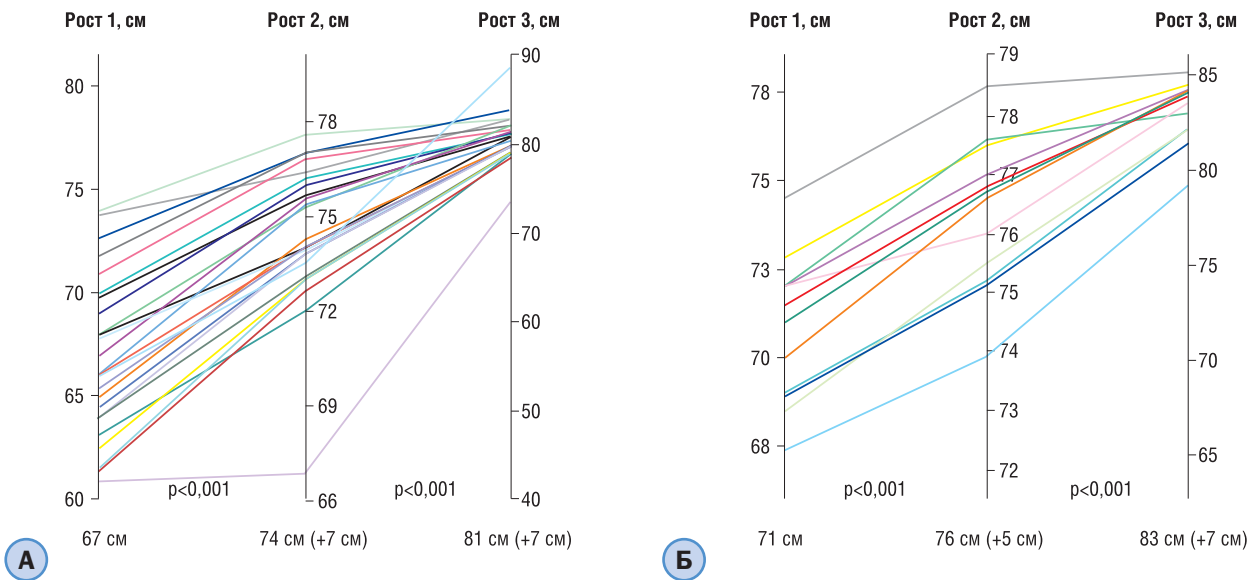


Рис. 4. Динамика показателей длины тела у детей обеих групп в начале исследования, через 6 и 12 мес (рост 1–3)

Примечание. А — дети, получающие аминокислотную смесь, Б — дети, получающие высокогидролизную смесь.

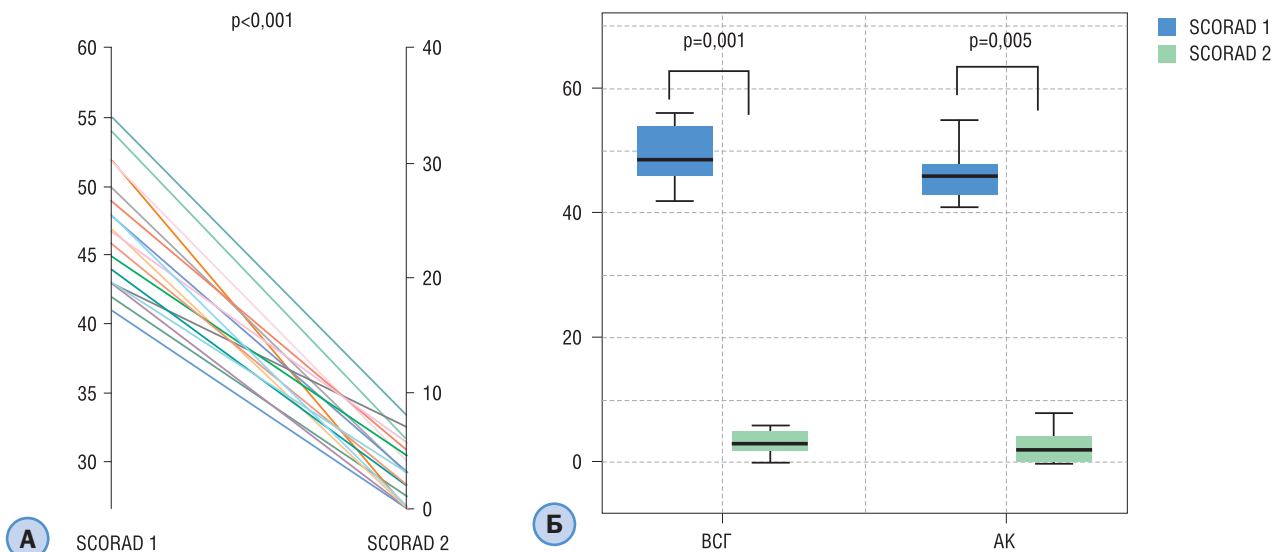


Рис. 5. Динамика тяжести атопического дерматита по шкале SCORAD на фоне 4-недельной диетотерапии обеими смесями: А — индивидуальная динамика, Б — в начале исследования и через 4 нед

Примечание. АК — аминокислотная смесь, ВСГ — высокогидролизная смесь.

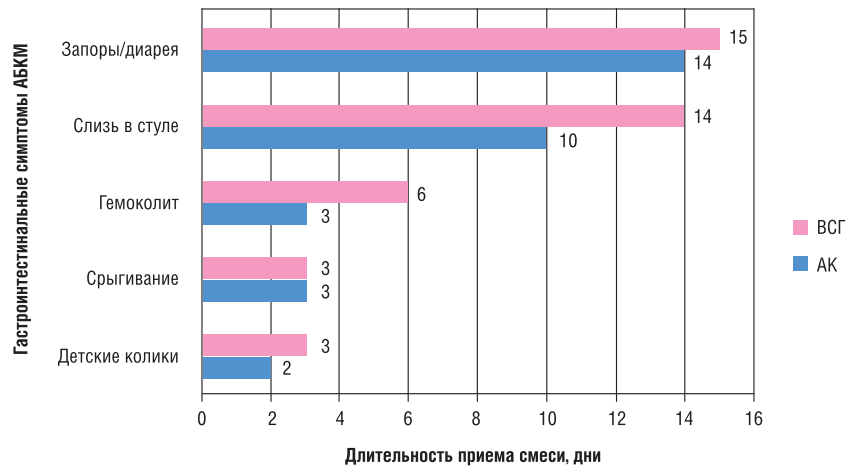


Рис. 6. Динамика гастроинтестинальных симптомов аллергии к белкам коровьего молока (АБКМ) у детей, получающих аминокислотную (АК) и высокогидролизную (ВCG) смесь

У детей, получающих аминокислотную смесь, уровень спонтанной активации базофилов достоверно снизился через 6 мес элиминационной диеты по сравнению с детьми, получающими высокогидролизную смесь ($p=0,017$). При этом стоит обратить внимание, что в начале исследования этот показатель был выше у детей, получающих аминокислотную смесь ($p=0,009$). Через 6 мес исследова-

ния статистически значимых межгрупповых различий не получено ($p=0,669$) (рис. 7).

Уровни специфической активации базофилов с аллергеном коровьего молока у детей, получающих как аминокислотную, так и высокогидролизную смесь, статистически достоверно не отличались и оставались высокими на протяжении 6 мес элиминационной диеты (рис. 8). У

452

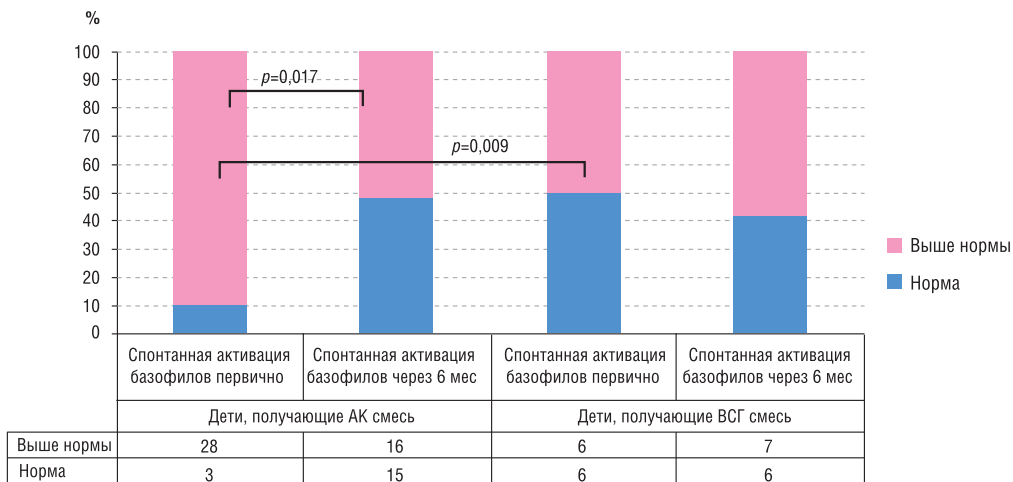


Рис. 7. Уровень спонтанной активации базофилов в начале исследования и через 6 мес у детей, получающих аминокислотную (АК) или высокогидролизную (ВCG) смесь

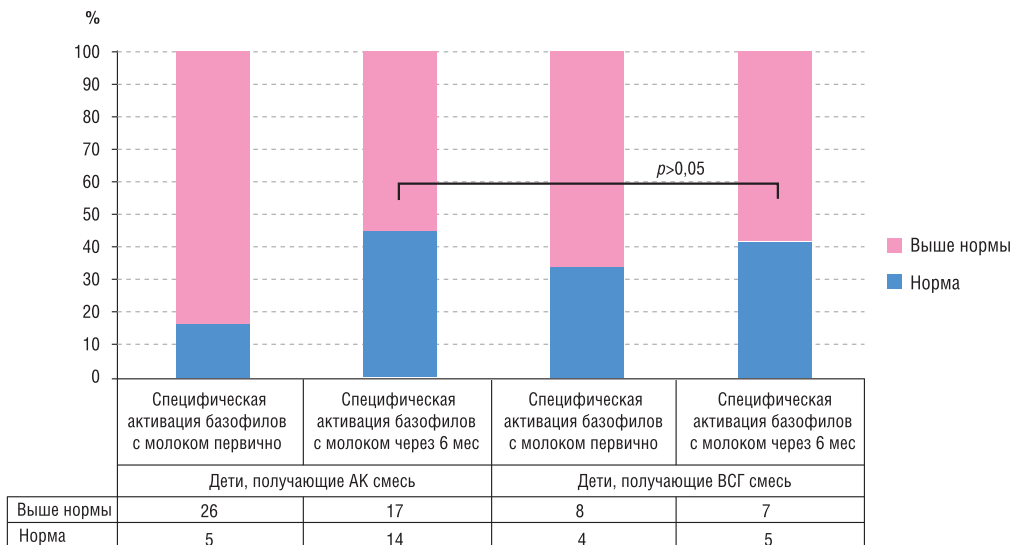


Рис. 8. Уровень специфической активации базофилов с аллергеном коровьего молока у детей, получающих аминокислотную (АК) и высокогидролизную (ВCG) смесь, в начале исследования и через 6 мес элиминационной диеты

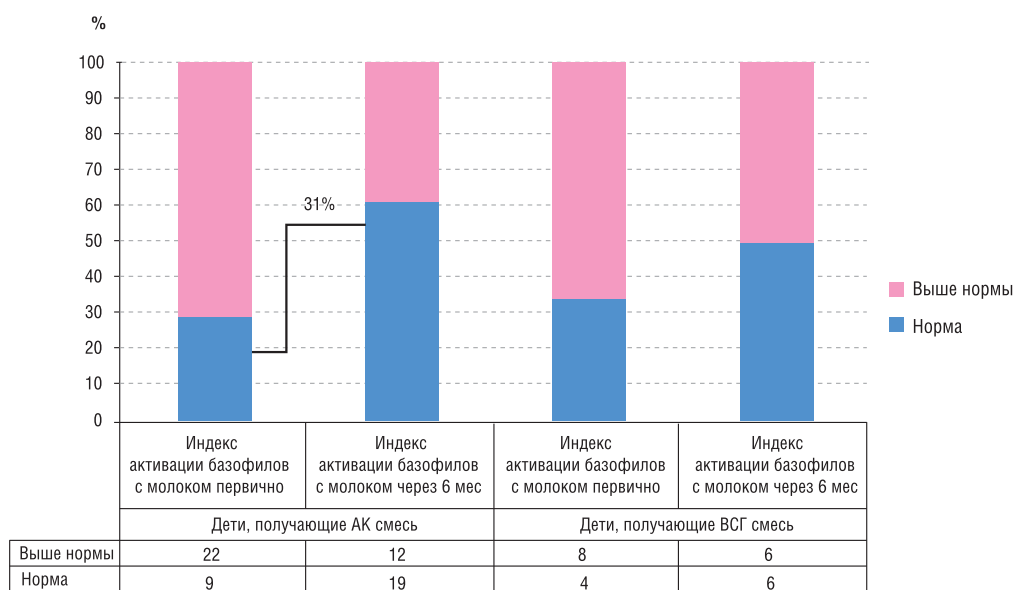


Рис. 9. Уровень индекса активации базофилов с молоком у детей, получающих аминокислотную (АК) и высокогидролизную (ВСГ) смесь, в начале исследования и через 6 мес

60% детей, получающих аминокислотную смесь, уровень индекса активации базофилов с молоком нормализовался в отличие от детей, получающих высокогидролизную смесь (рис. 9).

В 82% случаях у детей с аллергией к белкам коровьего молока отмечалось совпадение результатов исследования специфического IgE к молоку и теста активации базофилов с аллергеном коровьего молока, у 18% детей, соответственно, было расхождение результатов этих тестов (рис. 10).

Не получено достоверных различий по сравнению с исходными значениями в реакции дегрануляции тучных клеток крысы с аллергеном коровьего молока у детей обеих групп ($p>0,05$), отмечалось лишь снижение уровня специфического IgE к молоку на фоне элиминационной диеты ($p=0,017$).

В конце исследования родители/опекуны заполняли вопросник удовлетворенности применения аминокислотной смеси. Согласно вопроснику, 87% опрошенных были уверены в эффективности и безопасности смеси для лечения аллергии к белкам коровьего молока, а 90% было просто выполнять предписания врача относительно применения смеси. Менее чем через 2 нед от начала приема

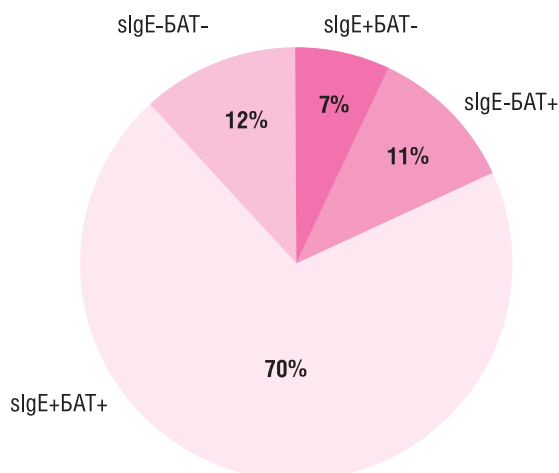


Рис. 10. Сравнение результатов в начале исследования специфического IgE к молоку (slgE) и теста активации базофилов с аллергеном коровьего молока (БАТ) у детей с аллергией к белкам коровьего молока

смеси 35% родителей/опекунов отметили исчезновение кожных проявлений аллергии к белкам коровьего молока, 42% — через 2–4 нед, 17% — более чем через 4 нед. Исчезновение гастроинтестинальных симптомов отмечалось в течение 1–3 дней у 9% детей первого года жизни с АБКМ, в течение 1 нед — у 33%, в течение 2 нед — у 41%, более 2 нед — у 10%. Заключительный вопрос был относительно неудовлетворенности применения аминокислотной смеси для лечения АБКМ: 43% были обеспокоены высокой стоимостью смеси, 10% — ее безопасностью, 3% — низкой эффективностью, а 44% родителей/опекунов были удовлетворены всем.

Дополнительные результаты исследования

Уровни специфической активации базофилов с молоком и спонтанной активации базофилов снижались на фоне элиминации у детей с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ. Плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов снижалась у детей с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ, получающих аминокислотную смесь ($p=0,042$). Уровень специфического IgE к молоку снижался вне зависимости от наличия или отсутствия гастроинтестинальных симптомов АБКМ у детей, получающих аминокислотную смесь ($p=0,04$ и $p=0,038$ соответственно).

В группе, получающей аминокислотную смесь, среди 17 детей с гастроинтестинальными проявлениями у 15 (88,2%) был повышенный уровень кальпротектина в кале до начала введения аминокислотной смеси, а среди 14 детей без гастроинтестинальных проявлений только у 3 (21,4%) отмечался высокий уровень кальпротектина. Из группы, получающих высокогидролизную смесь, у всех детей с гастроинтестинальными симптомами был выявлен повышенный уровень кальпротектина в кале в начале исследования, а среди 9/12 (75%) детей без гастроинтестинальных проявлений — только у 2 (16,7%). На фоне только элиминационных мероприятий и исчезновения клинических проявлений аллергии к белкам коровьего молока у всех детей произошла нормализация уровня кальпротектина в кале через 4 нед.

Была выявлена прямая корреляция (r) между уровнем плотности экспрессии IgE на поверхности базофилов и относительным количеством базофилов, экспрессирующих IgE, в начале исследования ($p=0,011$, $r=0,406$) и

через 6 мес элиминационной диеты ($p=0,0001$, $r=0,556$). Также отмечалась тенденция между относительным количеством базофилов, экспрессирующих IgE, и индексом активации базофилов ($p=0,06$, $r=0,308$).

У всех детей с подтвержденным диагнозом АБКМ был проведен кожный прик-тест с коровьим молоком. Данный тест у 65% детей оказался положительным (папула более 3 мм), а у 35% — отрицательным. При положительном кожном прик-тесте отмечались достоверно высокие уровни спонтанной активации базофилов и относительного количества базофилов, экспрессирующих IgE ($p=0,001$). Выявлена достоверная связь ($p=0,0001$) между повышенным уровнем специфического IgE к молоку и положительным кожным прик-тестом с молоком.

Нежелательные явления

У всех детей за период наблюдения не установлено каких-либо кожных аллергических реакций, а также других нежелательных или серьезных нежелательных явлений при применении аминокислотной смеси.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Использование аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока — высокоэффективный и безопасный метод диетотерапии. Дети, получающие аминокислотную смесь, растут и развиваются соответственно возрасту. На фоне применения аминокислотной смеси отмечается быстрое исчезновение гастроинтестинальных и кожных проявлений аллергии к белкам коровьего молока, а также снижается потребность в местных противовоспалительных и пероральных антигистаминных препаратах. Использование аминокислотных смесей не препятствует формированию толерантности к белкам коровьего молока и не удлиняет периода элиминации. Нормализация теста специфической активации базофилов к молоку может рассматриваться как предиктор успешного перевода детей с АБКМ с аминокислотной смеси на высокогидролизную.

Обсуждение основного результата исследования

Согласно современным рекомендациям, с целью создания адекватного рациона детям раннего возраста с аллергией к белкам коровьего молока при недостатке или отсутствии грудного молока должны использоваться смеси на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот [1–3]. Если при приеме высокогидролизной смеси в течение 2 нед состояние ребенка не улучшается, рекомендуется переход к смесям на основе аминокислот [3]. При отсутствии клинического эффекта от смеси на основе аминокислот следует пересмотреть диагноз. Смеси, содержащие свободные аминокислоты как единственный источник азота, являются оптимальным выбором для детей с тяжелыми формами АБКМ, особенно сопровождаемыми мальабсорбцией и задержкой физического развития. Для данной категории больных аминокислотные смеси являются продуктом первого выбора.

Аминокислотные смеси показаны также для детей, реагирующих на питание на основе высокогидролизованного белка. Риск подобной реакции составляет менее 10% для всех грудных детей, страдающих аллергией к белкам коровьего молока, однако он может быть выше при наличии тяжелой энтеропатии, сопровождаемой гипопроотеинемией и задержкой роста. Аминокислотные смеси могут быть использованы как в течение короткого

периода для диагностики аллергии к молочным белкам, так и в качестве основы рациона для длительного применения у больных с АБКМ. Минимальная продолжительность безмолочной диеты с использованием лечебной смеси составляет 6 мес и/или до достижения возраста 9–12 мес. Дети, у которых в анамнезе были тяжелые IgE-опосредованные реакции немедленного типа на белок коровьего молока, могут оставаться на безмолочной диете до 12–18 мес. Дальнейшая тактика ведения ребенка определяется характером клинических проявлений и результатами обследований и наблюдений [3].

В проведенном исследовании подтвердилось, что отягощенный семейный аллергоанамнез способствует ранней сенсibilизации, в частности аллергии к белкам коровьего молока, а ранний дебют атопического дерматита возникает на фоне недостаточно продолжительного грудного вскармливания. У 41,9% детей было сочетание IgE-зависимых и не-IgE-зависимых проявлений АБКМ в виде детских колик, рвоты (срыгивания), диареи, запоров, гемоколита, слизи в стуле. До начала исследования было отмечено широкое применение цинксодержащих препаратов, топических глюкокортикостероидов / ингибиторов кальциневрина и пероральных антигистаминных препаратов для лечения атопического дерматита при АБКМ.

Аминокислотная смесь доказала свою эффективность у детей первого года жизни с АБКМ, проявляющейся в виде тяжелого атопического дерматита и/или гастроинтестинальных симптомов. У всех детей с АБКМ аминокислотная смесь способствовала быстрому исчезновению симптомов, что соответствует критерию эффективности лечебной смеси.

Как и в исследовании профессора J.A. Vanderhoof [16], у всех детей с гастроинтестинальными проявлениями, участвовавших в исследовании, было отмечено исчезновение детских колик, рвоты (срыгивания), гемоколита на 3–4-й день применения аминокислотной смеси, а в среднем через 2 нед — отсутствие слизи в стуле и его нормализация, что говорит о высокой клинической эффективности диетотерапии.

Дети из группы, получающей аминокислотную смесь, вследствие неадекватной диетотерапии до включения в исследование имели более низкие показатели роста и массы, чем дети группы сравнения. Однако за счет высоких прибавок массо-ростовых показателей в течение первых 6 мес приема аминокислотной смеси они почти догнали своих сверстников, а через 1 год диетотерапии достоверно не отличались от группы детей, получающих высокогидролизную смесь. Аналогично массе тела показатели длины тела пациентов имели такую же динамику. Данные этого исследования совпадают с работами зарубежных коллег. С. Dupont и соавт. показали, что у всех 13 детей с аллергией к белкам коровьего молока, получающих аминокислотную смесь в течение 1,5 мес, наблюдались значительная прибавка в весе и повышение индекса массы тела ($97,9\% \pm 5,1$ и $90,2\% \pm 7,2$; $p < 0,001$) [17]. Таким образом, прием аминокислотной смеси у детей с тяжелым атопическим дерматитом и/или гастроинтестинальными проявлениями аллергии к белкам коровьего молока обеспечивает адекватное физическое развитие ребенка, которое становится возможным благодаря достаточному объему питания и хорошим вкусовым качествам.

Как уже сообщалось, диагностика АБКМ осуществляется на основе анализа анамнеза, клинической картины заболевания, эффекта элиминации и использования дополнительных методов выявления сенсibilизации. Кожное тестирование и оценка уровня специфических IgE могут быть методами выбора в зависимости от на-

личия или отсутствия противопоказаний к кожным про-бам. В данном исследовании у всех детей с подтвержденным диагнозом АБКМ был проведен кожный прик-тест с коровьим молоком, который оказался положительным (папула более 3 мм) у 65% детей, а у 35% — отрицательным. Уровень специфического IgE к молоку был повышен у 22 (51,2%) детей и снижлся вне зависимости от наличия или отсутствия гастроинтестинальных проявлений АБКМ. Отсутствие специфического IgE к белкам коровьего молока в периферической крови не свидетельствует об отсутствии аллергии к белкам коровьего молока, поэтому этот диагноз должен базироваться на анализе анамнеза, клинической картины, а также на эффекте элиминации и результатах дополнительных методов исследования.

У 18% обследованных больных имело место расхождение результатов специфического IgE к молоку и теста активации базофилов с аллергеном коровьего молока. Причинами вариабельности вплоть до полного отсутствия активации базофилов на стимулы могут быть наличие повышенного количества sIgE к пылице в период поллиноза у больных с пищевой аллергией в сочетании с поллинозом [18], индивидуальные особенности нарушения проведения сигнала от комплекса FcεRI-IgE с участием тирозинкиназы Syc [19], относительный избыток аллергена по отношению к количеству высокоаффинных рецепторов к sIgE [20]. Положительный тест активации базофилов при отсутствии sIgE в сыворотке крови может быть обусловлен не-IgE-зависимой гиперчувствительностью немедленного типа (например, при участии свободных легких цепей иммуноглобулинов) [5], а также за счет более длительного существования IgE на мембране базофилов, чем в циркуляции [21].

Согласно DRACMA, отсутствие специфического IgE к белкам коровьего молока и отрицательный кожный прик-тест (папула <3 мм) с коровьим молоком у детей с доказанной АБКМ (элиминационно-провокационный эффект) свидетельствуют в пользу не-IgE-опосредованной аллергии [1]. К возможным не-IgE-механизмам следует отнести II и IV тип реакции, согласно классификации Джелл и Кумбса (1968) [22], а также недавно описанный вариант гиперчувствительности немедленного типа с об-

разованием свободных легких каппа- и лямбда-цепей иммуноглобулинов [23].

Другим интересным направлением в изучении динамики гастроинтестинальных проявлений аллергии к белкам коровьего молока является определение кальпротектина в кале на фоне элиминационной диеты. Его измерение является чувствительным и неинвазивным маркером, который определяет активное воспаление в кишечнике у детей [11–13]. Кальпротектин не используется в качестве диагностики АБКМ, а используется для динамической оценки гастроинтестинальных проявлений. В данном исследовании было проведено определение кальпротектина в кале методом иммуноферментного анализа. Уже через 4 нед элиминационной диеты и исчезновения клинических проявлений заболевания происходит нормализация уровня кальпротектина у детей обеих групп.

Достаточно перспективным является использование клеточных функциональных тестов, а именно теста активации базофилов методом проточной цитометрии. За счет возможности моделирования *in vitro* контакта предполагаемого аллергена с базофилами периферической крови пациента с последующим выявлением сенсибилизации к аллергену этот тест показал хорошую специфичность в диагностике аллергии к белкам коровьего молока при динамическом наблюдении этих пациентов [14]. У детей, получающих аминокислотную смесь, на фоне элиминационной диеты происходило снижение спонтанной активации базофилов ($p=0,017$). Уровни специфической активации базофилов с молоком и спонтанной активации базофилов снижались не только у детей с кожными проявлениями, но и с гастроинтестинальными проявлениями АБКМ на фоне элиминации. Через 6 мес элиминационной диеты у 60% детей, получающих аминокислотную смесь, уровень индекса активации базофилов (отношение специфической активации базофилов с молоком к спонтанной активации базофилов) с молоком нормализовался. На фоне элиминационной диеты у детей с аллергией к белкам коровьего молока происходит нормализация уровня специфической активации базофилов с коровьим молоком и спонтанной активации базофилов, снижение

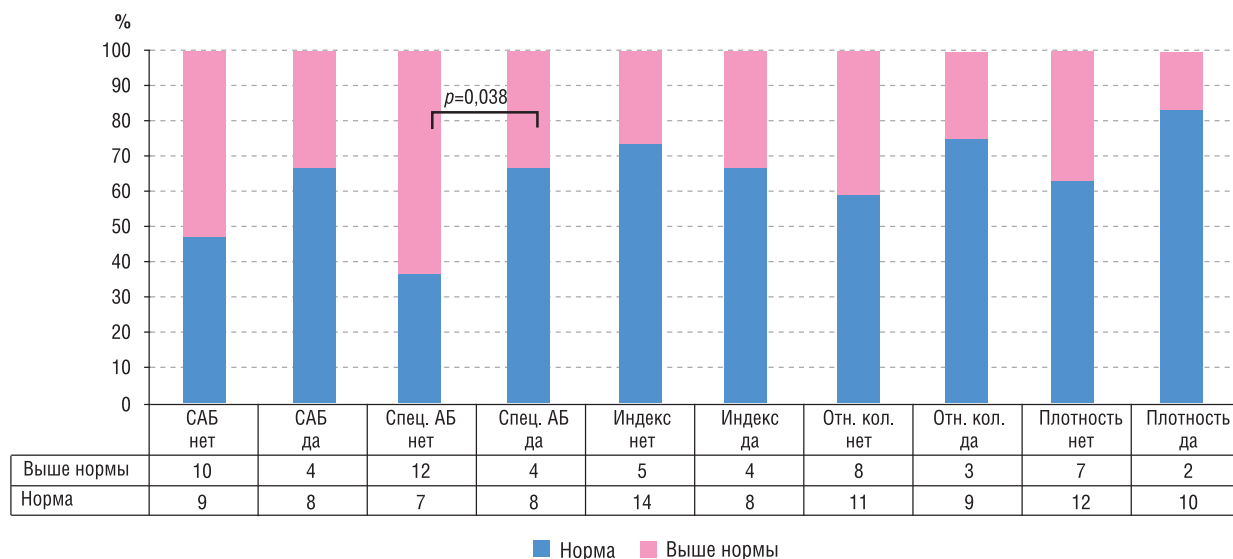


Рис. 11. Распределение основных иммунологических показателей с попыткой перевода с аминокислотной смеси на высокогидролизную через 6 мес элиминационной диеты

Примечание. САБ — спонтанная активация базофилов, Спец. АБ — специфическая активация базофилов с аллергенами коровьего молока, Индекс — индекс активации базофилов, Отн. кол-во — относительное количество базофилов, экспрессирующих sIgE, Плотность — плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов.

уровня специфического IgE в периферической крови, однако уровни относительного количества базофилов, экспрессирующих IgE, и плотность экспрессии IgE на поверхности базофилов оставались длительное время повышенными.

Через 6 мес 38,7% детей, получающих аминокислотную смесь, удалось ввести смесь на основе высокогидролизного белка, через 9 мес — еще 12,9% детям, а через 12 мес — еще 25,8%. Таким образом, через 1 год наблюдения 77,4% ребенка с АБКМ были успешно переведены на высокогидролизную смесь. У детей, которым не удалось ввести высокогидролизную смесь через 6 мес, уровень специфической активации базофилов оставался высоким ($p=0,038$) (рис. 11).

Не было достоверных статистических различий в сроке формирования толерантности к белкам коровьего молока как в группе детей, получающих аминокислотную смесь, так и в группе детей, получающих высокогидролизную смесь. В исследовании С. Dupont с соавт. аминокислотная смесь давалась на протяжении от 3 до 30 мес (в среднем $11,8 \pm 8,7$ мес) и при длительном использовании показала хороший профиль безопасности [24]. Также была отмечена ее хорошая переносимость при проведении слепого или открытого провокационного теста [25].

Высокая встречаемость аллергии к белкам коровьего молока у детей первого года жизни, наличие ряда ограничений и недостатков современных методов диагностики сенсибилизации делают актуальной введение в клиническую практику теста активации базофилов для обследования детей. Более широкое использование этого лабораторного теста позволит расширить наши представления о патогенезе аллергии к белкам коровьего молока и создаст новые возможности качественного и эффективного контроля лечения.

Ограничения исследования

Учитывая небольшой объем выборки детей, необходимо дальнейшее изучение теста активации базофилов в качестве предиктора успешного перевода больных с аллергией к белкам коровьего молока с одной смеси на другую и необходимой длительности элиминационных мероприятий.

Заключение

Результаты клинического исследования аминокислотной смеси свидетельствуют о ее соответствии современным требованиям эффективности и безопасности. Установлено, что смесь оказывает положительное влияние на показатели массы и роста, а также хорошо переносится детьми первого года жизни с тяжелым атопическим дерматитом и/или гастроинтестинальными проявлениями аллергии к белкам коровьего молока, не препятствует формированию толерантности к белкам коровьего молока и не удлиняет периода элиминации. Определение кальпротектина в кале не является диагностическим критерием гастроинтестинальных проявлений аллергии к белкам коровьего молока, однако может быть полезно для их оценки в динамике. Специфическая активация базофилов наряду с определением sIgE к молоку — высокоинформативный метод диагностики аллергии к белкам коровьего молока. Необходимо дальнейшее изучение теста активации базофилов в качестве предиктора успешного перевода больных с аминокислотной смеси на высокогидролизную, поскольку на сегодняшний день отсутствуют общепризнанные иммунологические предикторы формирующейся пищевой толерантности, и врач в своей практической работе вынужден ориентироваться в основном на клинические признаки переносимости коровьего молока. Дальнейшие исследования в области изучения механизмов формирования пищевой толерантности позволят персонализировать длительность элиминационной диеты и эффективность проводимого лечения детей с пищевой аллергией.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке компании Nutricia Advance.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21 Suppl 21:1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
2. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. — М.; 2015. — 28 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s allergiei k belkam korov'ego moloka.* Moscow; 2015. 28 p. (In Russ).]
4. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429.
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):291–307.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020.
6. Vanderhoof JA. [In time: misuse and overuse of amino acid formulas in cow milk allergy. (In Portuguese).] *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(4):379–380. doi: 10.1016/j.rpped.2015.08.003.
7. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста. Практические рекомендации / Под ред. Баранова А.А., Намазовой-Барановой Л.С., Ладодо К.С., Макаровой С.Г. — М.: ПедиатрЪ; 2014. — 48 с. [Diagnostika i lechenie allergii k belkam korov'ego moloka u detei grudnogo i rannego vozrasta. *Prakticheskie rekomendatsii.* Ed by Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Ladodo K.S., Makarova S.G. Moscow: PEDIATR'; 2014. 48 p (In Russ).]
8. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // *Лечащий врач.* — 2012. — №1 — С. 16–25. [Novik GA, Tkachenko MA. Gastrointestinal'nye proyavleniya pishchevoi allergii u detei. *Practitioner.* 2012;(1):16–25. (In Russ).]
9. Powe DG, Groot Kormelink T, Sisson M, et al. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and

- nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):139–145. e3. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.025.
10. Новик Г.А. Формирование пищевой толерантности у детей с аллергией к белкам коровьего молока // *Лечащий врач.* — 2014. — №6 — С. 55–61. [Novik GA. Formirovanie pishchevoi tolerantnosti u detei s allergiei k belkam korov'ego moloka. *Practitioner.* 2014;(6):55–61. (In Russ).]
 11. Berni Canani R, de Horatio LT, Terrin G, et al. Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42(1):9–15. doi: 10.1097/01.mpg.0000187818.76954.9a.
 12. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2004;36(7):467–470. doi: 10.1016/j.dld.2004.02.009.
 13. von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(4):803–813. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01126.x.
 14. Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy.* 2015;70(11):1393–1405. doi: 10.1111/all.12698.
 15. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хайтов Р.М., и др. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с atopическим дерматитом.* — М.; 2015. — 32 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam s atopicheskim dermatitom.* Moscow; 2015. 32 p. (In Russ).]
 16. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr.* 1997;131(5):741–744. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70103-3.
 17. de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr.* 1997;131(5):744–747. doi: 10.1016/S0022-3476(97)70104-5.
 18. de Weck AL, Sanz ML, Gamboa PM, et al. Diagnostic tests based on human basophils: more potentials and perspectives than pitfalls. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008;146(3):177–189. doi: 10.1159/000115885.
 19. Patil SU, Shreffler WG. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: basophils as biomarkers for assessing immune modulation. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(1):59–66. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04503.x.
 20. Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax.* 2014;69(1):94–96. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203738.
 21. *Аллергия у детей: от теории к практике* / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2011. — 668 с. [*Allergiya u detei: ot teorii k praktike.* Ed by Namazova-Baranova L.S. Moscow: PEDIATR; 2011. 668 p. (In Russ).]
 22. Dreborg S. Debates in allergy medicine: food intolerance does not exist. *World Allergy Organ J.* 2015;8:37. doi: 10.1186/s40413-015-0088-6.
 23. van Esch B. *Cow's milk allergy. Avoidance versus tolerance: new concepts for allergy management.* Utrecht, Netherlands; 2011.
 24. de Boissieu D, Dupont C. Time course of allergy to extensively hydrolysed cow's milk proteins in infants. *J Pediatr.* 2000;136(2):119–120. doi: 10.1016/S0022-3476(00)90063-5.
 25. Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics.* 1992;90(3):463–465.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Новик Геннадий Айзикович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; главный детский аллерголог-иммунолог СЗФО РФ Минздрава Российской Федерации
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 295-14-04, **e-mail:** ga_novik@mail.ru, **SPIN-код:** 6289-0209, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

Халева Екатерина Геннадьевна, ассистент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 295-14-04, **e-mail:** kate.khaleva@mail.ru, **SPIN-код:** 8658-3590, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2220-7745>

Бычкова Наталья Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий
Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2, **e-mail:** bnv19692007@yandex.ru, **SPIN-код:** 6873-4944, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6907-2817>

Жданова Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, **тел.:** +7 (812) 295-14-04, **e-mail:** zhdanova-marina@rambler.ru, **SPIN-код:** 2204-3465, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7035-010>

DOI: 10.15690/vramn715

М.А. Карнаушкина¹, С.В. Федосенко², А.Э. Сазонов³, В.А. Петров², А.Б. Арутюнова⁴,
М.А. Максимова⁵, Л.М. Огородова², И.А. Деев², Е.С. Куликов²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

⁴ Клиническая больница Центросоюза РФ, Москва, Российская Федерация

⁵ Филиал № 2 ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр Минэкономразвития России»,
Москва, Российская Федерация

Прогностическое значение коморбидной патологии в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких в зависимости от фенотипических особенностей заболевания

458

Обоснование. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое заболевание с прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока, гиперергическим воспалительным ответом дыхательных путей и системными проявлениями. От степени выраженности этих патогенетических компонентов зависит прогноз течения заболевания. Показано, что характеристика ограничения скорости воздушного потока (объем форсированного выдоха за первую секунду) не позволяет с высокой вероятностью предсказать скорость прогрессирования ХОБЛ. **Цель исследования:** сравнение прогностической значимости таких клинических показателей, как частота обострений и развитие коморбидных заболеваний, для оценки характера прогрессирования ХОБЛ при использовании различных классификационных подходов. **Методы.** На основании единого протокола в проспективное сравнительное исследование включены 98 больных ХОБЛ. В рамках протокола предусмотрено 2 визита, включающих оценку соответствия пациента критериям включения/исключения, подписание информированного согласия, сбор анамнестических данных и выполнение основных процедур исследования (оценка функции внешнего дыхания, 6-минутный шаговый тест, оценка одышки по опроснику mMRC, бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких, доплерэхокардиография, компьютерная томография органов грудной клетки). Второй визит проводился через 12 мес после первого с целью оценки динамики заболевания, которая считалась отрицательной, если по прошествии одного года наблюдения пациента переводили в группу ХОБЛ с более тяжелым течением. Коморбидными заболеваниями считались снижение индекса массы тела менее 21, наличие остеопороза, анемии, сердечно-сосудистых заболеваний, язвенной болезни желудка, сахарного диабета 2-го типа. **Результаты.** Проведенное нами исследование свидетельствует о целесообразности комплексной оценки таких факторов, как частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес и наличие коморбидных заболеваний у больного при оценке текущей тяжести течения заболевания и определении его прогноза. При этом частота обострений ХОБЛ среди оцениваемых факторов наиболее сильно связана с прогрессированием заболевания. **Заключение.** Таким образом, практическому врачу предложены дополнительные клинические критерии для комплексной оценки тяжести и степени прогрессирования ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, объем форсированного выдоха за первую секунду, прогрессирование, обострение, коморбидные заболевания.

(Для цитирования: Карнаушкина М.А., Федосенко С.В., Сазонов А.Э., Петров В.А., Арутюнова А.Б., Максимова М.А., Огородова Л.М., Деев И.А., Куликов Е.С. Прогностическое значение коморбидной патологии в прогрессировании хронической обструктивной болезни легких в зависимости от фенотипических особенностей заболевания. *Вестник РАМН*. 2016;71(6):458–465. doi: 10.15690/vramn715)

Обоснование

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое воспалительное заболевание легких с прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока. В настоящее время клинические рекомендации Европейского респираторного общества GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Глобальная инициатива по диагностике и лечению ХОБЛ) являются основополагающим руководством, используемым в том числе и Российским респираторным обществом, для создания национальных рекомендаций по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. В них отмечено, что ограничение воз-

душного потока при ХОБЛ, кроме явлений бронхита, обусловлено обструктивным бронхолитом и деструкцией легочной паренхимы. При этом степень поражения бронхов, бронхиол или легочной паренхимы у больных различается, что приводит к формированию клинико-функциональных особенностей течения заболевания [1]. В современных исследованиях показано, что объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в полной мере не отражает всех фенотипических особенностей проявления ХОБЛ и, следовательно, не позволяет с высокой вероятностью предсказать и оценить степень ее прогрессирования [2].

В клинических рекомендациях GOLD (2014–2016) с целью проведения более точной диагностики, подбора

терапии и определения прогноза течения заболевания предложена классификация ХОБЛ на основе интегральной оценки симптомов, постбронходилатационного значения $ОФВ_1$ и риска развития обострений [1]. Включение в качестве классификационного критерия частоты обострений обусловлено тем, что в ряде клинических исследований среди больных со сходными показателями бронхиальной обструкции более низкое качество жизни, а также существенное ежегодное снижение $ОФВ_1$ имеют пациенты с частыми обострениями [3–6].

В то же время ХОБЛ характеризуется выраженными внелегочными (системными) проявлениями, наличие которых не учитывается в общепринятой классификации [7–10]. К таким системным проявлениям относится наличие у больных ХОБЛ коморбидной патологии — остеопороза, анемии, сердечно-сосудистых заболеваний, язвенной болезни желудка, сахарного диабета 2-го типа [11–13]. Механизмы, лежащие в основе данных системных проявлений, изучены недостаточно, однако в отдельных работах [9, 11–13] поднимается вопрос о причинно-следственной связи тяжести течения ХОБЛ и выявляемости коморбидной патологии. Важно, что частота развития коморбидных заболеваний слабо связана с выраженностью бронхиальной обструкции. При этом коморбидная патология, по мнению авторов [11–13], является одним из основных маркеров «системного полиорганного воспаления» при ХОБЛ, и ее наличие следует учитывать в определении прогноза заболевания и выборе подхода к проводимой терапии.

Цель исследования: сравнение прогностической значимости клинических показателей частоты обострений и развития коморбидных заболеваний для оценки характе-

ра прогрессирования ХОБЛ при использовании различных классификационных подходов.

Материалы

Дизайн исследования

На основании единого протокола в проспективное неинтервенционное исследование включены 98 больных ХОБЛ. Средний возраст составил 50 (57; 63) лет. Все пациенты на момент исследования курили. Индекс курения — 70 (42; 87) лет.

В рамках протокола предусмотрено 2 визита, включающих оценку соответствия пациента критериям включения и исключения, подписание информированного согласия, сбор анамнестических данных и выполнение основных клинико-функциональных методов обследования: оценка функции внешнего дыхания (ФВД) с бронходилатационным тестом; 6-минутный шаговый тест с определением уровня сатурации (насыщения) крови кислородом ($SatO_2$), оценка тяжести состояния больного ХОБЛ с использованием индекса BODE (Body-mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise, комплексный индекс, включающий в расчет массы тела, значение $ОФВ_1$, выраженность одышки и переносимость физической нагрузки). Методом случайной выборки 64 пациентам проведено расширенное обследование, включавшее бодиплетизмографию, исследование диффузионной способности легких, компьютерную томографию органов грудной клетки в режиме высокого разрешения с проведением функциональных проб, эхокардиографию с измерением давления в легочной

М.А. Karnaushkina¹, S.V. Fedosenko², А.Е. Sazonov³, V.A. Petrov², А.В. Arutyunova⁴,
М.А. Maksimova⁵, L.M. Ogorodova², И.А. Деев², Е.С. Куликов²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³ M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

⁴ Clinical hospital of Central union of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵ Polyclinic 2 of Ministry of Economic Development of Russia, Moscow, Russian Federation

Clinical and Functional Phenotypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, the Effect on the Severity of the Disease and Prognostic Value in Assessing the Risk of Disease Progression

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by progressive limitation of airflow rate, hyperergic inflammatory response of the respiratory tract, and systemic manifestations. Prognosis of the disease depends on the severity of these pathogenetic components. FEV_1 , which characterizes the speed limit airflow do not allow predicting the rate of COPD progression. **Aims:** comparison of the prognostic significance of such clinical parameters as frequency of exacerbations and the development of comorbid diseases to assess the nature of COPD progression by using different classification approaches. **Materials and methods:** The prospective comparative study included 98 patients with COPD. In the framework of the study protocol, 2 visits were required when a practitioner recruited patients who met inclusion/exclusion criteria, obtained the signed informed consent, collected the anamnestic data, and performed basic procedures of the study: spirometry, 6-minute stepper test, assessment of dyspnea on questionnaire mMRC, body plethysmography, lung diffusion capacity study, dopplerechocardiography, tomography of the chest. Visit 2 was conducted in 12 months after the first one to assess the dynamics of the disease. The dynamics of the disease was considered negative if, upon repeated examination, the patient was referred to the group with more severe COPD. **Results:** Our study demonstrates that comprehensive assessment of such factors as the frequency of COPD exacerbations in the preceding 12 months and the presence of comorbid diseases in a patient is reasonable for assessment of disease severity and determination of disease prognosis. At the same time the frequency of COPD exacerbations as one of the evaluated factors is most strongly associated with disease progression. **Conclusions:** Thus, a practitioner is recommended to use the proposed additional clinical criteria to assess the severity and degree of progression of COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, FEV_1 , progression, exacerbation, comorbid diseases.

(**For citation:** Karnaushkina MA, Fedosenko SV, Sazonov AE, Petrov VA, Arutyunova AB, Maksimova MA, Ogorodova LM. Clinical and Functional Phenotypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Their Effect on the Severity of the Disease and Prognostic Value in Assessing the Risk of Disease Progression. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):458–465. doi: 10.15690/vramn715)

артерии, определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.

Второй визит проводился через 12 мес и включал сбор анамнестических данных и выполнение основных процедур исследования. На второй визит приглашались пациенты, которым во время первого визита провели расширенное обследование.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: установленный в соответствии с критериями GOLD (2014–2016) [1] диагноз ХОБЛ (на протяжении 12 мес и более); возраст от 40 до 75 лет; мужской пол; индекс курения более 10 пачка/лет; отсутствие обострений ХОБЛ на протяжении минимум 2 мес до включения в исследование; согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (бронхоэктатическая болезнь, онкологические заболевания, алкоголизм, психические заболевания, заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации).

Условия проведения

Исследование проводилось на базах Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Сибирского государственного медицинского университета и Научно-исследовательского ин-

ститута физико-химической медицины с использованием единого протокола клинического исследования.

Продолжительность исследования

В рамках протокола запланировано 2 визита, предусматривающих оценку соответствия пациента критериям включения/исключения, подписание информированного согласия, сбор анамнестических данных и выполнение основных процедур исследования. Второй визит проводился через 12 мес после первого. Исследование было выполнено в течение 3 лет (2013–2016 гг.).

Анализ в подгруппах и методы регистрации исходов

Все пациенты на момент включения в исследование получали терапию, соответствующую стандартам лечения, рекомендованным GOLD (2014–2016) [1].

При сборе анамнеза уточнялось наличие коморбидной патологии (снижение индекса массы тела менее 21, наличие остеопороза, анемии, сердечно-сосудистых заболеваний, язвенной болезни желудка, сахарного диабета 2-го типа).

В соответствии с целью работы сформированы группы больных ХОБЛ на основании:

- классификации ХОБЛ по степени тяжести по GOLD (2014–2016): легкой/средней степени тяжести ($ОФВ_1 > 50\%$ от должного) и тяжелого/крайне тяжелого течения ($ОФВ_1 < 50\%$ от должного) [1] (табл. 1, 2);

Таблица 1. Сравнительная характеристика клинко-функциональных параметров пациентов с разной степенью тяжести с использованием классификации GOLD (2014)

Характеристика	Больные ХОБЛ n=98	ХОБЛ 1–2-й ст. $ОФВ_1 \geq 50\%$ n=67	ХОБЛ 3–4-й ст. $ОФВ_1 < 50\%$ n=31
Возраст	50 (57; 63)	54 (48,5; 61,0)	58 (55,5; 66,3)*
Обострения, количество за 12 мес	2 (1; 4)	2 (1;3)	4 (3; 5)*
Наличие коморбидной патологии, n (%)	40 (40,8)	22 (32,9)	18 (58)*
VODE, баллы	2 (1; 5)	2 (1; 3)	5 (4; 6)*
mMRS, баллы	2 (1; 2,3)	2 (1; 2)	3 (2; 4)*
6-минутный шаговый тест, м	412 (340; 500)	428 (380; 436)	307 (235; 378)*
SatO ₂ после проведения теста с 6-минутной ходьбой	97 (94; 98)	98 (96; 99)	94 (93; 98)*
ФЖЕЛ после бронходилатации, % от должного	82 (73; 91)	82 (74; 94)	73 (68; 82)
$ОФВ_1$ после бронходилатации, % от должного	62 (49; 70)	68 (26; 73)	47 (45; 59)*

Примечание. * — получены статистически значимые различия, $p < 0,05$. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра, VODE — комплексный индекс для оценки тяжести состояния больных, mMRS — шкала оценки степени одышки, SatO₂ — насыщение гемоглобина крови кислородом, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинко-функциональных параметров пациентов с разной степенью тяжести с использованием классификации GOLD (2014) при проведении дополнительных методов обследования

Характеристика	Больные ХОБЛ n=64	ХОБЛ 1–2-й ст. $ОФВ_1 \geq 50\%$ n=44	ХОБЛ 3–4-й ст. $ОФВ_1 < 50\%$ n=20
Наличие коморбидной патологии, n (% больных)	26 (40,6)	16 (36,4)	10 (50)*
ДЛА, мм рт. ст.	30 (26; 34)	28 (25; 31)	34 (29; 38)*
ООЛ, % от должного	134 (112; 179)	124 (107; 143)	179 (127; 218)*
ООЛ/ОЕЛ, %	25 (19; 37)	21 (17; 26)	36 (25; 41)*
Индекс эмфиземы, %	2,2 (0,9; 1,9)	1,5 (0,8; 2,4)	3,1 (2,2; 4)*
DL CO, % от должного	83 (68; 96)	92 (79; 98)	62,5 (49; 79)*
NO в выдыхаемом воздухе	27 (15; 42)	20 (15,32)	36 (28; 51)*

Примечание. * — получены статистически значимые различия, $p < 0,05$. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра, ДЛА — давление в легочной артерии, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, DL CO — фактор переноса окиси углерода (П), NO — оксид азота.

- интегральной оценки степени нарушения ФВД по данным спирометрии, выраженности одышки (Medical Research Council scale, mMRC) и частоте обострений (группы А/В, С/Д). К группе А/В были отнесены пациенты, которые имели $ОФВ_1 \geq 50\%$ от должного и менее 2 обострений ХОБЛ в год. К группе С/Д были отнесены пациенты, которые имели $ОФВ_1 < 50\%$ от должного и 2 и более обострений ХОБЛ в год (табл. 3, 4) [1].

В ходе визита 1 всем больным проведено исследование ФВД по стандартному протоколу (анализ кривой поток-объем и показателей спирометрии) с использованием спирографа MasterScreen (CareFusion, США) в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS). Полученные данные сопоставлены с должными величинами, рассчитанными по формулам данного протокола [14]. Переносимость физической нагрузки определяли при проведении 6-минутного шагового теста, а также по уровню $SatO_2$ до и после выполнения задания. Оценка тяжести состояния больных ХОБЛ проводилась с использованием шкалы BODE. Степень одышки оценивали по шкале mMRC в баллах. Уровень кислорода в периферической крови оценивали при проведении пульсоксиметрии. Расширенное обследование было проведено 64 пациентам: общая бодиплетизмография (измерение жизненной емкости легких, ЖЕЛ; общей емкости легких, ОЕЛ; оста-

точного объема легких, ООЛ; ООЛ/ОЕЛ); исследование диффузионной способности легких по монооксиду углерода (Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide, DL CO). Систолическое давление в легочной артерии определяли с помощью доплероэхокардиографии на ультразвуковом аппарате Vivid 7 (General Electric, США) с применением стандартных доступов. Для расчета систолического градиента давления между правым желудочком и правым предсердием использовано уравнение Бернулли с оценкой пиковой скорости потока регургитации через трехстворчатый клапан [15]. Оценка структуры легочной ткани выполнена с применением мультиспиральной компьютерной томографии на спиральной компьютерном томографе Somatom Sensation 40 (Siemens, Германия) при задержке дыхания на неглубоком вдохе и максимальном выдохе в режиме высокого разрешения с оценкой степени эмфиземы легких, денситометрией легочной ткани с порогом -950– -1000 ЕдХ и оценкой структуры бронхов. Для денситометрии легочной ткани и оценки структуры бронхов использовали программу Pulmo CT (Siemens, Германия). С целью определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у 64 пациентов использован хемилюминесцентный газоанализатор 280 (Sievers, США) с соблюдением стандартов, рекомендованных ATS.

В ходе визита 2 64 пациентам из группы расширенного обследования выполнялась оценка проводимой терапии ХОБЛ и частоты обострений за 12 мес, определялась

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с использованием классификации ХОБЛ, основанной на интегральной оценке степени нарушения функции легких по данным спирометрии, выраженности одышки и частоты обострений GOLD (2014)

Характеристика	Больные ХОБЛ n=98	ХОБЛ группы А/В n=47	ХОБЛ группы С/Д n=51
Обострения, количество за 12 мес	2 (1; 4)	1 (1; 2)	4 (3; 5)
Наличие коморбидной патологии, n (% больных)	40 (40,8)	1 (1; 2)	32 (62,7)*
BODE, баллы	2 (1; 5)	2 (1; 3)	5 (3, 6)*
mMRC, баллы	2 (1; 2,3)	2 (1; 2)	2 (2; 4)*
$SatO_2$ после проведения теста с 6-минутной ходьбой	97 (94; 98)	98 (97; 99)	95 (93; 97)*
6-минутный шаговый тест, м	412 (340; 500)	470 (400; 510)	360 (286; 420)*
ФЖЕЛ, % от должного	82 (73; 91)	86 (77; 95)	75 (71; 83)*
$ОФВ_1$, % от должного	62 (49; 70)	70 (68; 74)	49 (47; 59)*

Примечание. * — получены статистически значимые различия, $p < 0,05$. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, BODE — комплексный индекс для оценки тяжести состояния больных, mMRS — шкала оценки степени одышки, $SatO_2$ — насыщение гемоглобина крови кислородом, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, $ОФВ_1$ — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра.

Таблица 4. Сравнительная характеристика клинико-функциональных параметров для групп больных ХОБЛ, сформированных с использованием классификации, основанной на интегральной оценке степени нарушения ФВД по данным спирометрии, выраженности одышки и частоты обострений GOLD (2014) при проведении дополнительных методов обследования

Характеристика	Больные ХОБЛ n=64	ХОБЛ группы А/В n=29	ХОБЛ группы С/Д n=35
Наличие коморбидных заболеваний, n (% больных)	26 (40,6)	5 (17,2)	21 (60)*
ДЛА, мм рт.ст.	30 (26; 34)	27 (24; 30)	34 (29; 38)*
ООЛ, % от должного	134 (112; 179)	122 (108; 134)	180 (127; 218)*
ООЛ/ОЕЛ, %	25 (19; 37)	20 (17; 25)	36 (25; 41)*
Индекс эмфиземы, %	2,2 (0,9; 1,9)	1 (0,3; 2)	3 (2; 4)*
DL CO, % от должного	83 (68; 96)	93,5 (82; 97)	70 (57; 90)*
NO в выдыхаемом воздухе	27 (15; 42)	18 (11; 21)	36 (28; 51)*

Примечание. * — получены статистически значимые различия, $p < 0,05$. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ДЛА — давление в легочной артерии, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, DL CO — фактор переноса окиси углерода (II), NO — оксид азота.

толерантность к физической нагрузке с использованием 6-минутного шагового теста. Степень одышки оценивалась по шкале mMRS в баллах, проводилось исследование ФВД с бронхолитической пробой. Для оценки динамики заболевания использовалась классификация на основе интегральной оценки симптомов, данных ФВД и риска развития обострений. Динамика заболевания считалась отрицательной, если при повторном обследовании пациент был отнесен к группе ХОБЛ с более тяжелым течением. Оценка кашля и продукции мокроты проведена в баллах в соответствии со шкалой, предложенной Ю.Л. Куницыной и Е.И. Шмелёвым (2003) [16].

Этическая экспертиза

Данное исследование одобрено Локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО «СибГМУ» Минздрава России г. Томска (№ 1927 от 28.03.2011).

Статистический анализ

Для количественного определения степени влияния исследуемых факторов на тяжесть заболевания и прогноз было рассчитано отношение шансов с использованием функции Odds Ratio пакета fmsb языка R, отношение шансов приведено в виде OR (95% доверительный интервал) с использованием пакета программ Statistica for Windows version 6.0. Объем выборки предварительно не рассчитывался. При сравнении частот качественных признаков использовался критерий χ^2 . Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные — в виде медианы [Q25; Q75], где Q25 — первый квартиль, Q75 — третий квартиль. Разницу значений (*p*) считали значимой при $<0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выполнен статистический анализ исходных клиничко-функциональных параметров для основной группы больных ХОБЛ, включающей 98 пациентов (см. табл. 1, 3). Также выполнен статистический анализ исходных параметров для группы больных ХОБЛ с расширенным обследованием, включающей 64 пациента (см. табл. 2, 4). Сформированные группы сопоставимы по возрасту и однородны по гендерному признаку (все пациенты — мужчины). Основываясь на полученных данных, первоначально проведен сравнительный анализ клиничко-функциональных данных пациентов в группах, стратифицированных на основании классификации ХОБЛ по степени тяжести — GOLD (2014) [1]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, в отличие от группы больных с более легким течением заболевания больные тяжелой и крайне тяжелой формой ХОБЛ характеризовались статистически более частыми обострениями на протяжении 12 мес, предшествующих включению в исследование, более высокими значениями VODE-индекса и выраженностью одышки, а также демонстрировали более низкую переносимость физической нагрузки.

Данные сравнительного анализа результатов дополнительных методов обследования групп пациентов легкой/средней степени тяжести и тяжелого/крайне тяжелого течения представлены в табл. 2.

Сравнительный анализ параметров, отраженных в табл. 2, показал, что уровень среднего систолического давления в легочной артерии, функциональные и рентгенологические показатели, характеризующие наличие эмфиземы легких, а также частота развития коморбид-

ных заболеваний были более выражены у пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением ХОБЛ. В то же время показатель SatO₂ после проведения теста с 6-минутной ходьбой в этой группе был значительно ниже, чем у больных ХОБЛ легкой/средней степени тяжести, что свидетельствует о низкой переносимости физических нагрузок. В связи с тем, что стратификация по степени тяжести основана на показателе ОФВ₁, степень ограничения воздушного потока ассоциирована с клинической тяжестью заболевания, частотой обострений, степенью выраженности бронхита, эмфиземы. Преобладание пациентов, характеризующихся повышенным уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе, в группе с тяжелым/крайне тяжелым течением ХОБЛ может свидетельствовать о персистирующем местном воспалении у пациентов данной группы.

Таким образом, классификационный подход к определению тяжести ХОБЛ, основанный на оценке выраженности вентиляционных нарушений (по ОФВ₁), в целом объективно определяет тяжесть течения заболевания и позволяет прогнозировать выраженность патологических изменений в легочной ткани. Его преимуществом является то, что изменение ОФВ₁ — один из легко определяемых и воспроизводимых критериев постановки диагноза ХОБЛ и контроля за его течением. Это позволяет практикующему врачу быстро и грамотно применять основные принципы диагностики и контроля течения ХОБЛ.

В то же время, если для определения степени тяжести брать за основу только постбронходилатационное значение ОФВ₁ при разделении больных ХОБЛ на группы, то по результатам выполненного нами исследования у пациентов с тяжелым (30% $<$ ОФВ₁ $<$ 50%) и крайне тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ $<$ 30%) значения таких клиничко-функциональных показателей, как выраженность одышки, VODE-индекс, уровень SatO₂, расстояние, пройденное в тесте с 6-минутной ходьбой, статистически значимо не различаются. Таким образом, изолированный показатель ОФВ₁ не в полной мере соотносится с клинической тяжестью состояния больного.

Учитывая это предположение, а также основываясь на полученных данных обследования больных ХОБЛ, проведен статистический анализ клиничко-функциональных параметров в группах пациентов, стратифицированных с использованием классификации ХОБЛ, основанной на интегральной оценке степени нарушения ФВД, выраженности одышки (mMRC) с учетом частоты обострений по GOLD (2014). Полученные данные представлены в табл. 3.

В соответствии с данными, представленными в табл. 3, пациенты с ХОБЛ тяжелого течения и частыми обострениями (группа С/D) характеризовались более высоким значением VODE-индекса, демонстрировали худшую переносимость физической нагрузки в 6-минутном шаговом тесте, отличались более выраженной одышкой.

Сравнительный анализ данных расширенного обследования 64 пациентов в группах больных ХОБЛ типов А/В и С/D представлен в табл. 4.

Установлено, что пациенты группы С/D с тяжелым течением ХОБЛ характеризовались более высоким уровнем давления в легочной артерии, выраженной эмфиземой легких, достоверно более низким уровнем сатурации кислорода периферической крови, более высоким содержанием оксида азота в выдыхаемом воздухе и более высокой частотой развития коморбидных заболеваний (см. табл. 4).

С целью выявления прогностических маркеров прогрессирующего течения ХОБЛ в работе выполнена оценка

клинико-функциональных и анамнестических данных у 64 пациентов в динамике с интервалом наблюдения в 12 мес. Полученные данные представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, пациенты с большим количеством обострений в течение года, более высоким значением VODE-индекса, со значительной одышкой и выраженностью эмфиземы, а также высокими показателями систолического давления в легочной артерии и NO в выдыхаемом воздухе характеризовались отрицательной динамикой течения ХОБЛ за 12-месячный период наблюдения. Так, у 16 (94%) из 17 пациентов с прогрессирующим течением выявлены коморбидные заболевания. Таким образом, при проведении сравнительного анализа клинико-функциональных данных в группах пациентов, стратифицированных по динамике течения ХОБЛ в течение года, получены различия по количеству обострений за год, уровню VODE-индекса, степени выраженности одышки, степени выраженности эмфиземы и частоте выявляемости коморбидных заболеваний.

С целью определения вклада каждого из этих параметров в стратификацию пациентов с ХОБЛ по тяжести течения заболевания и выявления значимых предикторов быстро прогрессирующего течения ХОБЛ проведен линейный дискриминантный анализ. Для частоты обострения заболевания, наличия коморбидной патологии и комбинации этих двух критериев были рассчитаны ОР их влияния на течение ХОБЛ (на тяжесть течения и прогрессирование болезни).

На рис. 1 представлено рассеяние значений дискриминантной функции при сравнении обследованных групп больных с ХОБЛ (по степени тяжести) после введения показателя частоты обострений. Только после включения данного параметра обострения в качестве дискриминирующего фактора 82,7% исходных сгруппированных по

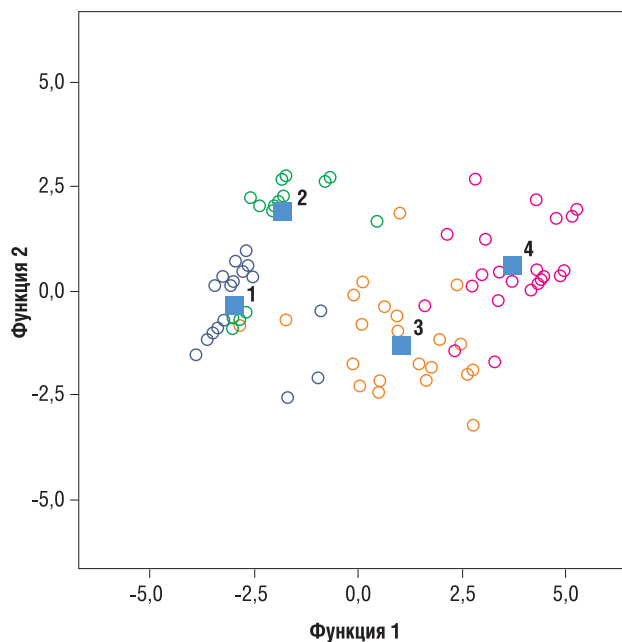


Рис. 1. Рассеяние значений дискриминантной функции при сравнении обследованных групп больных с ХОБЛ (по степени тяжести) после введения показателя частоты обострений: 1 — легкое течение ХОБЛ; 2 — течение ХОБЛ средней тяжести; 3 — тяжелое течение ХОБЛ; 4 — крайне тяжелое течение ХОБЛ

Примечание. При введении в качестве дискриминирующего фактора частоты обострений пациенты с ХОБЛ классифицировались на две группы: 1-я группа включила пациентов с ХОБЛ 1–2-й степени тяжести (GOLD-2014), 2-я — пациентов с ХОБЛ 3–4-й степени тяжести (GOLD-2014).

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов с различной динамикой ХОБЛ в течение года

Характеристика	Больные ХОБЛ n=64	Пациенты с ХОБЛ без отрицательной динамики в течение года n=47	Пациенты с ХОБЛ с отрицательной динамикой в течение года n=17
Обострения, количество за 12 мес	2 (2; 3)	2 (1; 2)	5 (4; 5)*
Наличие коморбидной патологии, n (% больных)	26(40,6)	10 (21,3)	16 (94)*
VODE, балл	2 (1; 5)	2 (1; 3,5)	6 (4; 6)*
mMRC, балл	2 (1; 3)	2 (1; 2,5)	4 (2; 4)*
6-минутный шаговый тест, м	412 (340; 500)	430 (380; 510)	300 (220; 360)*
SatO ₂ после проведения теста с 6-минутной ходьбой	97 (94; 98)	98 (96; 99)	94 (93; 98)*
ФЖЕЛ, % от должного	81 (73; 91)	82 (74; 94)	74 (67; 88)*
ОФВ ₁ , % от должного	62 (49; 70)	68 (58; 72)	48 (45; 49)*
ДЛА, мм рт.ст.	30 (26; 34)	29 (25; 31)	37 (33; 39)*
ОЕЛ, % от должного	134 (112; 191)	130 (111; 154)	192 (116; 234)*
ООЛ/ОЕЛ, %	25 (19; 37)	24 (17; 32)	39 (25; 44)*
Индекс эмфиземы	2,2 (0,9; 3,4)	1,7 (0,9; 2,4)	3,7 (3; 4)*
DL CO, % от должного	83 (67; 96)	88 (77; 97)	61 (47; 82)*
Уровень NO в выдыхаемом воздухе	27 (15; 42)	12,5 (10; 20,5)	32 (21; 47)*

Примечание. * — получены статистически значимые различия, $p < 0,05$. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, VODE — комплексный индекс для оценки тяжести состояния больных, mMRS — шкала оценки степени одышки, SatO₂ — насыщение гемоглобина крови кислородом, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду маневра, ДЛА — давление в легочной артерии, ОЕЛ — общая емкость легких, ООЛ — остаточный объем легких, DL CO — фактор переноса окиси углерода (II), NO — оксид азота.

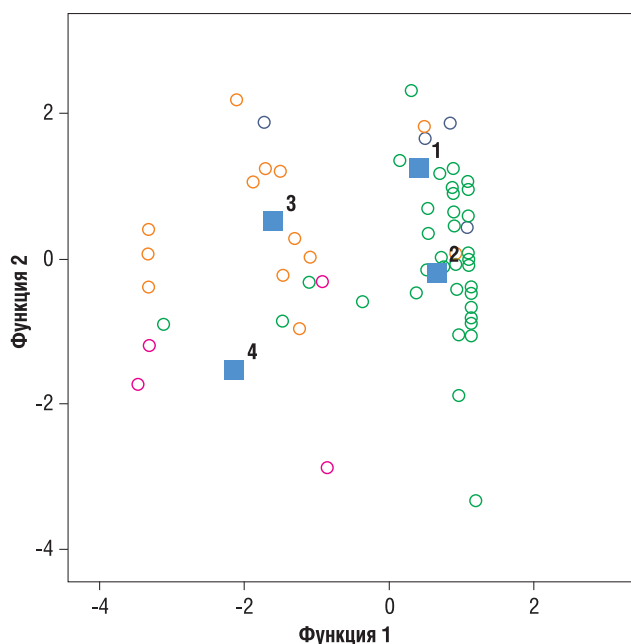


Рис. 2. Рассеяние значений дискриминантной функции при сравнении обследованных групп больных с ХОБЛ (динамика в течение года) после введения показателя частоты обострений: 1 — легкое течение ХОБЛ; 2 — течение ХОБЛ средней тяжести; 3 — тяжелое течение ХОБЛ; 4 — крайне тяжелое течение ХОБЛ

Примечание. При введении в качестве дискриминирующего фактора частоты обострений пациенты с ХОБЛ классифицировались на две группы: первая группа включила пациентов с ХОБЛ 1–2-й степени тяжести (GOLD-2014), вторая — пациентов с ХОБЛ 3–4-й степени тяжести (GOLD-2014).

степени тяжести заболевания наблюдений было классифицировано статистически правильно (см. рис. 1).

Этот же параметр играл роль мощного дискриминирующего фактора при предсказании неблагоприятного прогноза течения ХОБЛ на протяжении 1 года при анализе клинико-функциональных параметров в группах, стратифицированных на основании динамики заболевания за 12 мес. После включения параметра обострения в качестве дискриминирующего фактора 75% исходных сгруппированных по наличию отрицательной динамики заболевания в течение 1 года наблюдений было классифицировано правильно (рис. 2).

При проведении дискриминантного анализа установлено, что частота обострений и наличие коморбидной патологии являются наиболее мощными и статистически значимыми факторами для оценки прогноза тяжести течения ХОБЛ. Для количественной оценки влияния данных факторов на прогноз заболевания были рассчитаны OR. Для частоты обострений ХОБЛ были получены следующие значения OR их влияния на тяжесть и наличие прогрессирующего течения заболевания: «тяжесть заболевания», предиктор — частота обострений 11,963 (95%

ДИ 1,464–97,736), $p=0,006$, и «прогрессирование заболевания», предиктор — частота обострений 11,400 (95% ДИ 1,404–92,543), $p=0,007$.

Для коморбидной патологии у пациентов с ХОБЛ были получены следующие значения OR ее влияния на тяжесть и наличие прогрессирующего течения заболевания: «тяжесть заболевания», предиктор — наличие коморбидной патологии 13,600 (95% ДИ 3,696–50,048), $p=0,00001785$, и «прогрессирование заболевания», предиктор — наличие коморбидной патологии 8,5 (95% ДИ 2,340–30,882), $p=0,0004939$.

При расчете комбинации влияния двух факторов — частоты обострений и наличия коморбидной патологии на течение ХОБЛ — было получено следующее значение OR: «тяжесть заболевания», предиктор — сочетание наличия коморбидной патологии и частых обострений ХОБЛ 18,000 (95% ДИ 4,728–68,531), $p=0,00000263$, и «прогрессирование заболевания», предиктор — сочетание наличия коморбидной патологии и частых обострений ХОБЛ 10,636 (95% ДИ 2,875–39,355), $p=0,0001217$.

Заключение

Таким образом, использование только параметра «объем форсированного выдоха за первую секунду» в качестве критерия оценки тяжести и степени прогрессирования ХОБЛ не позволяет составить полное представление о тяжести течения и скорости прогрессирования заболевания. Проведенное нами исследование свидетельствует о целесообразности комплексной оценки таких факторов, как частота обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес и наличие коморбидных заболеваний у больного. При этом частота обострений ХОБЛ среди оцениваемых факторов наиболее сильно связана с прогрессированием заболевания.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014–2020 годы» (Соглашение № 14.604.21.0075, уникальный идентификатор RFMEFI60414X0075), с использованием оборудования Междисциплинарного центра коллективного пользования Казанского федерального университета, который поддерживается Минобрнауки России.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [Internet]. Updated 2015 Apr; cited 2016 Aug 15. Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015.pdf.
2. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med.* 2008;102 Suppl 1:S27–35. doi: 10.1016/S0954-6111(08)70005-2.
3. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.* 2013;11:181. doi: 10.1186/1741-7015-11-181.
4. Jones PW, Chen WH, Wilcox TK, et al. Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. *Chest.* 2011;139(6):1388–1394. doi: 10.1378/chest.10-1240.

5. Halpin DM, Decramer M, Celli B, et al. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:653–661. doi: 10.2147/COPD.S34186.
6. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J.* 2012;39(1):38–45. doi: 10.1183/09031936.00194610.
7. Kostikas K, Bakakos P, Papiris S, et al. Systemic biomarkers in the evaluation and management of COPD patients: are we getting closer to clinical application? *Curr Drug Targets.* 2013;14(2):177–191. doi: 10.2174/138945011314020005.
8. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest.* 2011;139(1):165–173. doi: 10.1378/chest.10-1252.
9. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(5):1165–1185. doi: 10.1183/09031936.00128008.
10. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, et al. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev.* 2013;22(130):454–475. doi: 10.1183/09059180.00008612.
11. Agusti A, Faner R. Systemic inflammation and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2012;9(2):43–46. doi: 10.1513/pats.201108-050MS.
12. Agusti A, Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):507–513. doi: 10.1164/rccm.201103-0405PP.
13. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of ‘overspill’ of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax.* 2010;65(10):930–936. doi: 10.1136/thx.2009.130260.
14. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J.* 1993;6(Suppl 16):5–40. doi: 10.1183/09041950.005s1693.
15. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(2):359–365. doi: 10.1016/s0735-1097(85)80172-8.
16. Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И. Противовоспалительная терапия при ХОБЛ // *Пульмонология.* — 2003. — №2 — С. 111–116. [Kunitsina YuL, Shmelev EI. Protivovospalitel'naya terapiya pri KhOBL. *Pul'monologiya.* 2003;(2):111–116. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Карнаушкина Мария Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 609-14-00, **e-mail:** kar3745@yandex.ru, **SPIN-код:** 8791-2920, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8791-2920>

Федосенко Сергей Вячеславович, доктор медицинских наук, ассистент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 530-423, **e-mail:** s-fedosenko@mail.ru, **SPIN-код:** 3620-2016, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

Сазонов Алексей Эдуардович, доктор биологических наук, профессор, заместитель проректора по научной политике и организации научных исследований Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, **тел.:** +7 (495) 939-10-00, **e-mail:** sazonov@rector.msu.ru, **SPIN-код:** 6177-6729, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8611-5770>

Петров Вячеслав Алексеевич, младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 530-423, **e-mail:** vyacheslav.a.petrov@mail.ru, **SPIN-код:** 9635-2243, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5205-9739>

Арутюнова Альбина Борисовна, заместитель главного врача по лечебной части Клинической больницы Центросоюза Российской Федерации
Адрес: 107150, Москва, Лосиноостровская улица, д. 39, **тел.:** +7 (495) 684-12-83, **e-mail:** al1408@bk.ru

Максимова Майя Александровна, врач рентгенологического отделения Государственного лечебно-профилактического учреждения Поликлиника № 2 Министерства экономического развития Российской Федерации
Адрес: 119192, Москва, Ломоносовский проспект, д. 43, **тел.:** +7 (499) 783-03-03, **e-mail:** may67@mail.ru

Огородова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель Министра науки и образования Российской Федерации
Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 530-423, **e-mail:** lm-ogorodova@mail.ru, **SPIN-код:** 4362-8431, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2962-1076>

Дев Иван Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 530-423, **e-mail:** ivandevyev@yandex.ru, **SPIN-код:** 2730-0004, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4449-4810>

Куликов Евгений Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 634050, Томск, Московский тракт, д. 2, **тел.:** +7 (3822) 530-423, **e-mail:** Evgeny.s.kulikov@gmail.com, **SPIN-код:** 9934-1476, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0088-9204>

DOI: 10.15690/vramn735

Е.Л. Зайцева, А.Ю. Токмакова, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян, Л.П. Доронина

Эндокринологический научный центр, Москва, Российская Федерация

Изучение влияния различных методов местного лечения на заживление ран у пациентов с нейропатической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы

По данным, представленным Международной федерацией диабета за 2015 г., число больных сахарным диабетом в мире составляет 415 млн человек. В течение жизни у большинства лиц, страдающих этим заболеванием, возникают раневые дефекты нижних конечностей, в связи с чем необходим поиск наиболее эффективного метода местного лечения различных форм синдрома диабетической стопы. **Цель:** провести сравнительную оценку влияния различных методов местного лечения на заживление ран нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы. **Материалы и методы.** Оценены клинические (размеры, локальная оксигенация тканей) особенности репарации мягких тканей стоп у пациентов с сахарным диабетом на фоне вакуум-терапии и применения коллагеносодержащих повязок в сравнении со стандартным лечением. Обследовано 63 пациента с нейропатической и нейроишемической (без критической ишемии) формой синдрома диабетической стопы после хирургической обработки ран. В периоперационном периоде 21 пациент получал терапию отрицательным давлением, 21 — местное лечение коллагеном, 21 — стандартное лечение. **Результаты.** На фоне вакуум-терапии площадь и глубина раневых дефектов сократилась на 19,8 и 42,8% ($p < 0,05$) соответственно (по сравнению с исходными данными). В группе, получавшей терапию коллагеном, площадь ран уменьшилась на 26,4%, глубина сократилась на 30,4% ($p < 0,05$). В контрольной группе данные показатели составляли 17,0 и 16,6% соответственно ($p < 0,05$). Отмечено достоверное усиление локальной микрогемодинамики по данным транскутанной оксиметрии в группе, получавшей терапию отрицательным давлением ($p < 0,05$). **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о повышении интенсивности репарации в мягких тканях нижних конечностей у больных сахарным диабетом на фоне терапии отрицательным давлением и коллагеном по сравнению со стандартным лечением. Это выражается в более быстром сокращении размеров ран, усилении локальной микрогемодинамики тканей.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронические раны, местное лечение, терапия отрицательным давлением, вакуум, коллаген, репарация. (Для цитирования: Зайцева Е.Л., Токмакова А.Ю., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., Доронина Л.П. Изучение влияния различных методов местного лечения на заживление ран у пациентов с нейропатической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. Вестник РАМН. 2016;71(6):466–471. doi: 10.15690/vramn735)

Обоснование

В течение жизни трофические язвы стоп могут встречаться у 10–25% пациентов с сахарным диабетом. Это обусловлено рядом причин, часть из которых свя-

зана с основным заболеванием (поздние осложнения), а часть — с сопутствующей патологией со стороны сосудистой и лимфатической системы нижних конечностей, заболеваниями кожи, нарушением пуринового обмена.

E.L. Zaitseva, A.Yu. Tokmakova, M.V. Shestakova, G.R. Galstyan, L.P. Doronina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The Study of Influence of Different Methods of Local Treatment on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcers

Aim. To evaluate the influence of different methods of local treatment on tissue repair in patients with diabetic foot ulcers. **Materials and methods.** We evaluated such clinical characteristics as wound size and local perfusion after using negative pressure wound therapy (NPWT), local collagen, and standard care in patients with diabetic foot ulcers. We observed 63 patients with neuropathic and neuroischemic forms of diabetic foot (without critical ischemia) after surgical debridement. After that 21 patients received NPWT, 21 local collagen treatment and 21 — standard care. **Results.** After using NPWT wound area and depth decreased in 19,8% and 42,8% ($p < 0.05$), in group of collagen dressings in 26,4 and 30,4% ($p < 0.05$). In control group those parameters were 17,0 u 16.6% respectively ($p < 0.05$). There was found the significant increase of local perfusion according to oxygen monitoring in group of NPWT ($p < 0.05$). **Conclusion.** The received data showed that the intensity of lower limb tissue repair processes increases more significant after using NPWT and collagen dressings in comparison to standard care which is found according to wound size and tissue perfusion alterations.

Key words: diabetes mellitus, chronic wounds, local treatment, NPWT, collagen, tissue repair.

(For citation: Zaitseva EL, Tokmakova AY, Shestakova MV, Galstyan GR, Doronina LP. The Study of Influence of Different Methods of Local Treatment on Wound Healing in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):466–471. doi: 10.15690/vramn735)

Согласно клиническим рекомендациям Международной рабочей группы по лечению диабетической стопы (International working group on the diabetic foot, IWGDF), стандартное лечение синдрома диабетической стопы предполагает:

- обеспечение разгрузки пораженной конечности;
- восстановление адекватного артериального тока крови;
- борьбу с раневой инфекцией;
- оптимизацию гликемического контроля;
- местную терапию раны;
- компенсацию сопутствующих заболеваний [1].

В последнее десятилетие в качестве дополнительных (адьювантных) методов локальной терапии данной патологии предлагается использование локального отрицательного давления и коллагенсодержащих повязок, эффективность которых отмечена рядом отечественных и зарубежных исследователей. Однако в данных работах оценка эффективности методик проводилась на лабораторных моделях, упоминания о клинических исследованиях крайне редки. Таким образом, представляется интересным и актуальным проведение исследования с целью сравнительной оценки влияния различных методов местного лечения на заживление ран нижних конечностей у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Методы

Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование с параллельными группами, в которое были включены пациенты с сахарным диабетом и синдромом диабетической стопы, находившиеся на стационарном лечении в отделении диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (далее ЭНЦ). Рандомизация пациентов проводилась по таблице случайных чисел.

Критерии соответствия

К участию в исследовании приглашали больных с различными формами синдрома диабетической стопы без критической ишемии, находящихся на стационарном лечении в специализированном эндокринологическом отделении в связи с основным заболеванием (сахарный диабет), добровольно подписавших информированное согласие на участие.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 80 лет;
- сахарный диабет 1-го или 2-го типа;
- диагностированный ранее и подтвержденный в ходе текущей госпитализации синдром диабетической стопы;
- раневой дефект стопы по классификации Вагнера (Wagner) II–III стадии.

Критерии исключения:

- сахарный диабет не 1-го и не 2-го типа;
- гликированный гемоглобин (HbA1c) >12,0%;
- активный инфекционный процесс в области пораженной конечности (активная раневая инфекция стопы, флегмона стопы, остеомиелит костей стопы);
- раны стоп по классификации Вагнера 0, I, IV стадии;
- критическая ишемия нижней конечности, верифицированная клинически и подтвержденная результатами транскutánной оксиметрии [tcPO_2 (транскutánное парциальное давление кислорода) <25 мм рт.ст.].

Условия проведения

Исследование проведено в многопрофильном специализированном эндокринологическом стационаре (отделение диабетической стопы ЭНЦ, заведующий отделением — докт. мед. наук Г.Р. Галстян). Учитывая текущие рекомендации по ведению больных с синдромом диабетической стопы [2], всем пациентам, включенным в исследование, выполнялась разгрузка пораженной конечности, по показаниям назначались антибактериальные препараты. Чтобы избежать вторичного инфицирования ран при перевязках, пациенты получали антибактериальную терапию. В ходе стационарного лечения у всех включенных в исследование пациентов уровень гликемии были в пределах индивидуальных целевых значений.

Продолжительность исследования

Набор пациентов в исследование проведен в период с сентября 2011 г. по декабрь 2014 г. В январе-феврале 2015 г. проводилась статистическая обработка полученных данных.

Описание медицинского вмешательства и анализ в подгруппах

Всем пациентам, включенным в исследование, была проведена хирургическая обработка раневого дефекта, после чего пациенты были распределены в группы местного лечения, которое проводилось в течение 9 ± 2 дня.

Группа 1. Пациентам проводили вакуум-терапию с достижением величины отрицательного давления в пределах от -90 до -120 мм рт.ст. (VivanoTec, Hartmann, Германия; Renasys, Renasys Go, Smith & Nephew, Великобритания). По показаниям проводили смену повязки (в зависимости от локального статуса и характера экссудации — каждые 3–5 сут).

Группа 2. Пациентам проводили местное лечение с использованием повязок на основе бычьего коллагена (Promogran, Systagenix, Великобритания) со сменой каждые 2 сут.

Группа 3. Пациенты получали стандартное лечение (группа контроля) атравматическими перевязочными средствами (Atrauman, Hartmann, Германия) с ежедневной сменой.

Кроме ежедневного осмотра и оценки состояния пациента, при каждой смене повязки проводилось исследование диаметра и глубины ран, наличия и зрелости грануляций, а также транскutánная оксиметрия в тканях перираневого области до начала и по завершении местного лечения.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В рамках исследования оценивали сокращение размеров и глубины ран, изменения локальной микрогемодинамики перираневого области в зависимости от способа лечения.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно оценивали появление зрелых грануляций, выстилающих дно раны более чем на 75%.

В связи с различным механизмом действия исследуемых методов местного лечения в ходе настоящего исследования сравнение групп 1 и 2 не предполагалось.

Методы регистрации исходов

Динамику размеров раневых дефектов и грануляций регистрировали с использованием прозрачной масштабной пленки (Opsite Flexigrid, Smith and Nephew, Вели-

кобритания) с динамической регистрацией площади и глубины поражения.

Для оценки локальной микрогемодинамики выполняли транскутанную оксиметрию в динамике с использованием аппарата «ТСМ-4» (Дания). Зоной оценки микрогемодинамики (наложения датчика) служил контур на расстоянии ~0,5 см от края раневого дефекта (регистрировались максимальные значения при каждом измерении).

Лабораторные тесты проведены по стандартным методикам в лаборатории ЭНЦ (заведующий отделением — А.В. Ильин).

Этическая экспертиза

Информированное согласие на проведение того или иного метода терапии было подписано всеми больными. Протокол данного исследования одобрен на заседании локального этического комитета ЭНЦ от 28 ноября 2012 г. (протокол № 18).

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с помощью пакета прикладных программ Statistica v 6.0 (StatSoft Inc., США). Анализ вида распределения количественных признаков в исследовании проведен по критериям Шапиро–Уилка и Лиллиефорса; F-критерий в процедуре дисперсионного анализа ANOVA применялся для оценки дисперсии распределений признаков.

В связи с малыми объемами выборок сравнение групп по количественным признакам проведено с использованием непараметрических методов (U-критерий Манна–Уитни — для сравнения независимых групп, критерий Вилкоксона — для оценки зависимых групп).

Сравнение независимых групп по качественным признакам осуществлялось непараметрическим методом путем анализа таблиц сопряженности с использованием двухстороннего точного критерия Фишера для независимых групп. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Учитывая то, что сравнения трех и более групп не проводилось, поправка Бонферрони не применялась.

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие 63 человека, значимо не отличавшихся по половозрастным признакам, показателям гликемического профиля, наличию и выраженности микрососудистых осложнений диабета ($p > 0,05$). Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Больные не различались по локальному статусу ран и состоянию периферического кровотока ($p > 0,05$), что продемонстрировано в табл. 2.

Основные исходы лечения

В результате проводимого местного лечения статистически достоверное сокращение размеров ран отмечено во всех исследуемых группах по сравнению с исходными значениями. При сравнении сокращения площади ран отмечалась тенденция к более выраженному сокращению данного параметра в группе 1 по сравнению с группой 3, но эти различия были недостоверны ($p = 0,55$). Так, площадь ран в группе 1 сократилась до 16,2 см² [12,0; 27,8] (исходно 25,0 см² [16,2; 44,5], $p < 0,001$), в группе 3 — до 13,2 см² [10,2; 40,0] (до лечения — 23,5 см² [12,3; 55,3], $p < 0,001$).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов (n=63)

Показатель	Группа 1 вакуум-терапия (n=21)	Группа 2 коллаген (n=21)	Группа 3 контроль (n=21)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Возраст, Ме [Q25; Q75], лет	60 [52; 64]	55 [50; 66]	60 [57; 72]	0,26	0,16
Пол (мужской/женский)	14/7	14/7	14/7	1,0	1,0
Длительность течения сахарного диабета, Ме [Q25; Q75], лет	16 [12; 24]	15 [13; 16]	12 [9; 16]	0,039	0,19
Тип сахарного диабета (1/2)	5/16	5/16	1/20	0,73	0,18
HbA1c, Ме [Q25;Q75], %	8,8 [7,4; 10,6]	8,3 [7,8; 9,5]	8,8 [7,6; 9,7]	0,83	0,63
Диабетическая нейропатия					
Нет	1	2	0	1,0	0,49
Есть	20	19	21	-	-
Диабетическая нефропатия					
Нет	6	5	8	0,74	0,50
На стадии микроальбуминурии	8	10	6	0,74	0,34
На стадии протеинурии	5	3	4	1,0	0,70
Терминальная стадия хронической почечной недостаточности	2	3	3	1,0	1,0
Диабетическая ретинопатия					
Нет	5	6	1	0,18	0,09
Непролиферативная	7	8	15	0,029	0,06
Препролиферативная	2	1	3	1,0	0,60
Прролиферативная	7	6	2	0,13	0,24

Таблица 2. Клинические особенности состояния раневых дефектов до лечения у обследованных пациентов

Характеристика ран	Группа 1 (n=21)	Группа 2 (n=21)	Группа 3 (n=21)	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Wagner (степень), Me [Q25; Q75], лет	2 [2; 3]	2 [2; 3]	3 [2; 3]	0,15	0,29
Площадь раны до лечения, Me [Q25; Q75], см ²	25,0 [16,2; 44,5]	18,6 [15,3; 22,8]	23,5 [12,3; 55,3]	0,71	0,22
Глубина раны до лечения, Me [Q25; Q75], см	3,3 [1,5; 6,5]	2,8 [2,2;3,2]	3,2 [2,4; 5,2]	0,89	0,19
Реваскуляризация в анамнезе, n	8	6	9	0,5	0,7

На фоне проводимой терапии в группе 1 площадь ран сократилась на 19,8% [10,0; 37,1], в группе 3 — на 17,0% [13,3; 26,7], однако эти различия также были статистически недостоверны ($p=0,88$).

Площадь ран на фоне терапии коллагеном составила 5,7 см² [2,3; 14,7] (исходно 18,6 см² [15,3; 22,8], $p<0,001$), данные показатели в группе 3 представлены выше. Различия по данному признаку между группами в результате лечения были достоверными ($p=0,002$). После лечения площадь раневых дефектов в группе 2 уменьшилась на 26,4% [11,7; 32,4] в отличие от группы 3, где разница площади составила 17% [13,3; 26,7]; данные различия оказались статистически достоверными ($p=0,002$). Полученные результаты представлены на рис. 1.

При исследовании глубины ран было выявлено сокращение значений глубины: в группе 1 глубина раневых дефектов после лечения составляла 1,5 см [1,2; 2,8] (до лечения — 3,3 см [1,5; 6,5], $p<0,001$), в группе 3 — 2,8 см [1,9; 3,9] (исходно 3,2 см [2,4; 5,2], $p<0,001$). Однако, несмотря на выраженные различия в сравниваемом параметре в обеих группах, разница между ними была статистически недостоверной ($p=0,06$). Динамика сокращения глубины раневых дефектов на фоне вакуум-терапии была более существенной: в группе 1 глубина уменьшилась на 42,8% [24,3; 60], в группе 3 — на 16,6% [12,5; 32,2] ($p=0,005$).

Глубина раневых дефектов после применения коллагена составила 1,0 см [0,9; 2,0] (до лечения — 2,8 см [2,2; 3,2], $p<0,001$), данные в группе контроля описаны выше. Различия между группами были статистически значимыми ($p=0,002$). В группе 2 глубина раневых дефектов сократилась на 30,4% [20,0; 41,1] по сравнению с исход-

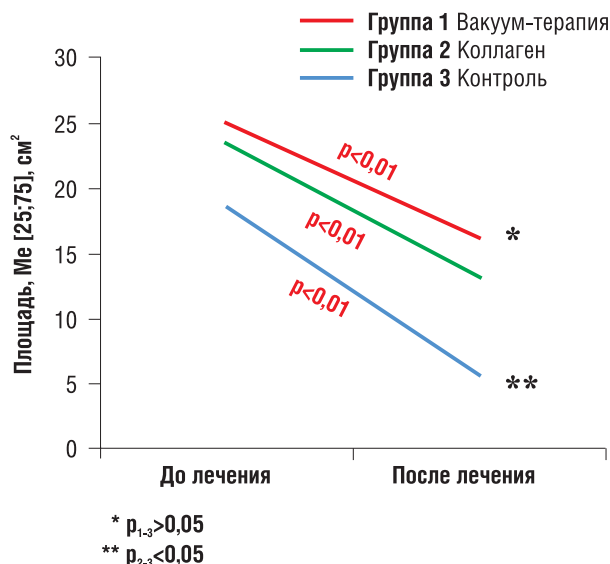


Рис. 1. Динамика площади ран на фоне местного лечения

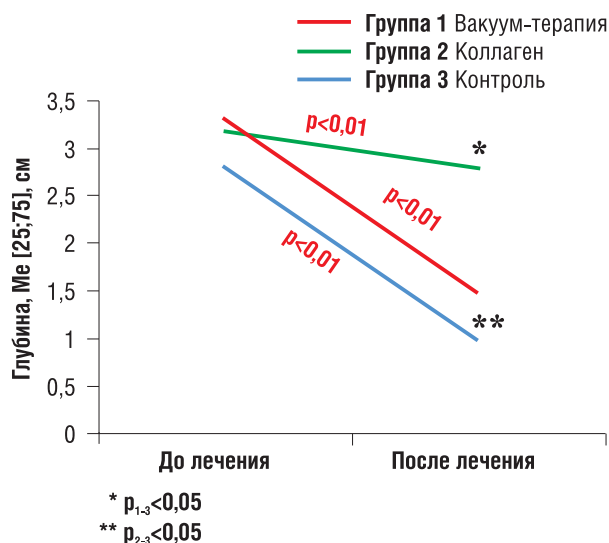


Рис. 2. Динамика глубины ран на фоне различных методов местного лечения

ными показателями, в то время как в группе 3 данный показатель составлял 16,6% [12,5; 32,2] ($p=0,02$). Данные результаты продемонстрированы на рис. 2.

На фоне вакуум-терапии и стандартного лечения отмечен прирост значений транскутанной оксиметрии. Однако в группе 1 показатели $tcPO_2$ после лечения были значительно выше: 52 мм рт.ст. [48; 58] (до лечения — 46 мм рт.ст. [38; 52]), в группе 3 — 39 мм рт.ст. [32; 47] (исходно 43 мм рт.ст. [38; 47]); различия между группами оказались статистически достоверными ($p=0,0007$).

В группе, получавшей терапию коллагеном, $tcPO_2$ составляла 48 мм рт.ст. [45; 53] (исходно 47 мм рт.ст. [41; 51], $p=0,02$); в группе 3 — 39 мм рт.ст. [32; 47] (до лечения — 43 мм рт.ст. [38; 47], $p=0,017$). Отмечена статистически достоверная разница между группами по данным показателям на фоне лечения ($p=0,02$). Динамика значений транскутанной оксиметрии на фоне лечения представлена на рис. 3.

Дополнительные результаты исследования

В ходе исследования у 95% пациентов группы 1 (20 человек) отмечено появление сочных зрелых грануляций на фоне лечения. В группе 2 у 81% пациентов (17 человек) отмечено появление зрелой грануляционной ткани. В группе 3 только у 57% пациентов (12 человек) по окончании исследования отмечено наличие грануляций, выстилающих дно раны. По появлению грануляций статистически значимо отличались только группы 1 и 3 ($p=0,0038$).

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не зафиксировано.

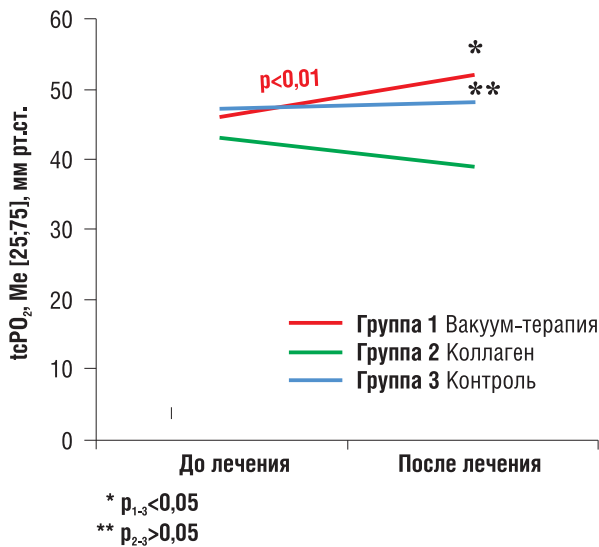


Рис. 3. Динамика показателей транскутанной оксиметрии на фоне местного лечения

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования установлено, что как терапия отрицательным давлением, так и местное применение коллагена эффективно влияло на сокращение параметров площади и глубины ран по сравнению со стандартным лечением, однако данные результаты были статистически недостоверными. Отмечено усиление локальной микрогемодинамики на фоне терапии отрицательным давлением.

Обсуждение основного результата исследования

Следует отметить, что у пациентов в данном исследовании среднее значение HbA1c составило $8,85 \pm 1,68\%$: таким образом, у всех участников гликемический контроль был неудовлетворительным.

Согласно данным литературы, скорость эпителизации язвенных дефектов нижних конечностей при СД напрямую связана с показателями гликемического контроля, в частности со значением HbA1c [3]. Однако в нашем исследовании различий в скорости заживления ран в зависимости от их величины между участниками не обнаружено. Кроме того, другие лабораторные показатели также не влияли на интенсивность репарации.

На момент включения в исследование раневые дефекты всех пациентов были сопоставимы по площади и глубине, наличие раневой инфекции было исключено, учитывая проведенные ранее хирургическую обработку и антибактериальную терапию с целью профилактики вторичного инфицирования.

В ходе проведенной терапии длительностью 9 ± 2 дня отмечено различие в динамике площади и глубины ран на фоне вакуум-терапии по сравнению со стандартным лечением, а также при сравнении результатов применения терапии коллагеном и стандартного лечения. Определяется четкая тенденция к сокращению параметров площади в группе 1, однако по сравнению со стандартной терапией различия не были достоверными ($p > 0,05$). Различия значений площади раневых дефектов в группе, получавшей местное лечение коллагеном, были статистически значимыми по сравнению с контрольной группой. Показатели глубины ран в группах 1 и 2 достоверно отличались от значений в контрольной группе ($p < 0,05$). Отмечено, что вакуум-терапия более эффективно влияла на глубину ран,

чем на их площадь, тем временем как терапия коллагеном более эффективно влияла на сокращение площади ран, но не их глубины. Полученные результаты согласуются с данными литературы: в ходе рандомизированных клинических исследований было показано, что раневые дефекты у лиц с сахарным диабетом заживали в 1,4 раза быстрее при применении вакуум-терапии по сравнению с использованием стандартного лечения [4]. Ранее было показано, что уменьшение размеров ран на фоне терапии отрицательным давлением сопровождается усилением выработки таких маркеров репарации, как CD31 (эндотелий сосудов), CD68 (макрофаги), TIMP-1 (тканевой ингибитор металлопротеаз) [5].

Схожие данные продемонстрированы другими исследователями при местном применении коллагена. В исследовании D. Kakagia и соавт. отмечена большая эффективность повязок на основе коллагена по сравнению с местным лечением факторами роста у пациентов с синдромом диабетической стопы [6]. Это позволяет сделать заключение о том, что стандартное местное лечение ран менее эффективно обеспечивает заживление раневых дефектов стопы, чем терапия отрицательным давлением и местное применение коллагена.

Важным условием успешного заживления ран является достаточное кровоснабжение тканей нижних конечностей, транскутанная оксиметрия признается одним из наиболее информативных методов его оценки [1]. При обследовании зафиксировано, что артериальный кровоток был состоятельным в пораженной конечности (среднее значение $tcPO_2$ у всех больных на момент включения в исследование составляло $43,8 \pm 9,4$ мм рт.ст.), отсутствовали клинические признаки критической ишемии пораженной конечности. На фоне проводимого местного лечения зафиксировано достоверное увеличение значений $tcPO_2$ в группе 1 по сравнению с исходными данными ($p < 0,01$). Группы 2 и 3 также достоверно различались по значениям $tcPO_2$ ($p < 0,05$), однако данные различия обусловлены уменьшением значений транскутанной оксиметрии в контрольной группе на фоне лечения, что может быть связано с сохраняющимся посттравматическим отеком окружающих тканей. В связи с этим можно сделать вывод, что у пациентов с сахарным диабетом и синдромом диабетической стопы вакуум-терапия способствует микроциркуляции перираневой области значительно сильнее, чем при стандартной терапии.

Полученные данные согласуются с исследованием L. Lavergy, в котором продемонстрировано усиление местного кровотока на фоне вакуум-терапии [4]. Это способствует активизации репаративных процессов, увеличению скорости заживления, а также усилению действия медикаментозной терапии, так как с интенсификацией локального кровоснабжения улучшается доставка антибактериальных препаратов в рану. Данный эффект описан некоторыми авторами, в том числе и в отечественной литературе [7]. В работе U. Wollina и соавт. зафиксировано усиление локальной микрогемодинамики на фоне местного лечения коллагеном у пациентов с венозными язвами [8], что не нашло подтверждения в нашем исследовании.

Ограничение исследования

Учитывая небольшой объем выборки больных и непродолжительные сроки наблюдения, однозначно утверждать о преимуществах одного метода местного лечения перед другим невозможно. С целью получения более достоверных данных требуется продолжение исследования.

Заключение

Согласно полученным данным, терапия отрицательным давлением и коллагеном способствует повышению интенсивности репарации в мягких тканях нижних конечностей у больных сахарным диабетом по сравнению со стандартным лечением, что выражается сокращением сроков заживления и улучшением локальной микрогемодинамики мягких тканей.

Источник финансирования

Финансовое обеспечение данной работы осуществляется из субсидии, предусмотренной на выполнение государственного задания; наименование работы: «Репарация тканей при сахарном диабете: клинические,

морфологические, генетические аспекты и их роль в формировании дифференцированных терапевтических подходов у больных с трофическими язвами нижних конечностей».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы выражают свою благодарность всем сотрудникам отделения диабетической стопы ФГБУ «ЭНЦ» за помощь в проведении данного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF Guidance on the management and prevention of foot problems in diabetes 2015 [Internet]. Amsterdam; 2015 [cited 2016 Sep 9]. Available from: <http://iwgdf.org/guidelines/>.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7 выпуск). Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т.18. — №1S — С. 1–112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V. (7th edition). *Diabetes mellitus*. 2015;18(1S):1–112. (In Russ)]. doi: 10.14341/DM20151S1-112.
3. Christman AL, Selvin E, Margolis DJ, et al. Hemoglobin A1c predicts healing rate in diabetic wounds. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):2121–2127. doi: 10.1038/jid.2011.176.
4. Lavery LA, Murdoch DP, Kim PJ, et al. Negative pressure wound therapy with low pressure and gauze dressings to treat diabetic foot wounds. *J Diabetes Sci Technol*. 2014;8(2):346–349. doi: 10.1177/1932296813519012.
5. Зайцева Е.Л. *Клинические, морфологические и иммуногистохимические особенности репарации мягких тканей нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы на фоне различных методов местного лечения*: дис. ... канд. мед. наук. — М.: 2015. — С. 78–87. [Zaitseva EL. *Klinicheskie, morfologicheskie i immunogistokhimicheskie osobennosti reparatsii myagkikh tkanei nizhnikh konechnostei u bol'nykh s sindromom diabetichekoi stopy na fone razlichnykh metodov mestnogo lecheniya*. [dissertation] Moscow; 2015. p. 78–87. (In Russ).]
6. Kakagia DD, Kazakos KJ, Xarchas KC, et al. Synergistic action of protease-modulating matrix and autologous growth factors in healing of diabetic foot ulcers. A prospective randomized trial. *J Diabetes Complications*. 2007;21(6):387–391. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2007.03.006.
7. Горюнов С.В., Абрамов И.С., Чапарьян Б.А., и др. *Руководство по лечению ран методом управляемого отрицательного давления*. — М.: Апрель; 2013. — 130 с. [Goryunov SV, Abramov IS, Chapar'yan BA, et al. *Rukovodstvo po lecheniyu ran metodom upravlyaemogo otritsatel'nogo davleniya*. Moscow: April; 2013. (In Russ).]
8. Wollina U, Schmidt WD, Kronert C, et al. Some effects of a topical collagen-based matrix on the microcirculation and wound healing in patients with chronic venous leg ulcers: preliminary observations. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4(4):214–224. doi: 10.1177/1534734605283001.

471

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Зайцева Екатерина Леонидовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения диабетической стопы ФГБУ «ЭНЦ»

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, e-mail: Zai.kate@gmail.com, SPIN-код: 1075-3022

Токмакова Алла Юрьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения диабетической стопы ФГБУ «ЭНЦ»

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru, SPIN-код: 7479-7043

Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «ЭНЦ»

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, e-mail: nephro@endocrincnr.ru, SPIN-код: 7584-7015, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>

Галстян Гагик Радикович, доктор медицинских наук, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «ЭНЦ»

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, e-mail: ggalstyan964@gmail.com, SPIN-код: 9815-7509, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6581-4521>

Доронина Людмила Петровна, кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения диабетической стопы ФГБУ «ЭНЦ»

Адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11, e-mail: doronina.l@mail.ru, SPIN-код: 2777-5168

DOI: 10.15690/vramn640

С.И. Колесников^{1,5}, Е.Д. Савилов^{1,3}, М.Ф. Савченков^{1,2}, Я.А. Лешенко⁴,
И.В. Малов², Е.В. Анганова^{1,3}, В.А. Астафьев^{1,3}, С.Н. Шугаева³

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

² Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

³ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
Иркутск, Российская Федерация

⁴ Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований, Ангарск, Российская Федерация

⁵ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая

и эпидемиологическая характеристика)

Проведен анализ санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибирского федерального округа (СФО) на основе медико-демографической и эпидемиологической характеристики общественного здоровья в 2002–2014 гг. Показано, что в СФО в сравнении с другими округами РФ имеет место неблагоприятная ситуация со смертностью населения, в том числе от экзогенных причин. Анализ состояния инфекционной и соматической заболеваемости населения СФО показал, что ситуация по приоритетным эпидемиологически и социально значимым инфекциям (ВИЧ, туберкулез, парентеральные вирусные гепатиты) на территории СФО продолжает оставаться напряженной. Отмечается рост актуальных для сибирских регионов природно-очаговых клещевых инфекций. Дан подробный анализ влияния техногенного загрязнения окружающей среды на развитие эпидемического, инфекционного и вакцинального процессов. Обоснована важная роль антропогенного (биологического) загрязнения окружающей среды как важнейшего фактора, влияющего на различные аспекты санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Намечено новое стратегическое направление в эпидемиологических исследованиях, связанное с проблемой коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: санитарно-эпидемиологическое благополучие, популяционное здоровье, заболеваемость, окружающая среда.

(Для цитирования: Колесников С.И., Савилов Е.Д., Савченков М.Ф., Лешенко Я.А., Малов И.В., Анганова Е.В., Астафьев В.А., Шугаева С.Н. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика). *Вестник РАМН*. 2016;71(6):472–481. doi: 10.15690/vramn640)

S.I. Kolesnikov^{1,5}, E.D. Savilov^{1,3}, M.F. Savchenkov^{1,2}, Ya.A. Leshchenko⁴,
I.V. Malov², E.V. Anganova^{1,3}, V.A. Astaf'ev^{1,3}, S.N. Shugaeva³

¹ Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems,
Irkutsk, Russian Federation

² Irkutsk State Medical University, Russian Federation

³ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Russian Federation

⁴ East-Siberian Institute of Medical and Environmental Research, Angarsk, Russian Federation

⁵ M.V.Lomonosov's Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Sanitary-Epidemiological Status of Siberian Population (Medico-Demographical and Epidemiological Characteristics)

Review on the problem of sanitary-epidemiological welfare of the population in the Siberian Federal District (SFD) was conducted based on literature data and authors own research in the period of 2002–2014. Authors provided broad information on the health and demographic and epidemiological characteristics of SFD population. SFD in comparison with other regions of the Russian Federation overcomes one of the most adverse situations including mortality rates from external causes. SFD population's infectious and somatic morbidity rates were analyzed. Analysis demonstrated that the situation relating to priority epidemiologically and socially important infections (HIV-infection, parenteral viral hepatitis, tuberculosis etc.) on the territory of the SFD remains tense. Authors provided information on the increase in the level of the actual for Siberian regions natural-foci tick-borne infections. Detailed analysis for the environment anthropogenic pollution impact for the epidemic, infectious and vaccine induced processes. Authors suggest that anthropogenic (biological) environmental pollution is one of the most important factors influencing the epidemiological welfare of the Siberian population. A new strategic direction in epidemiological research associated with the problem of comorbid diseases is planned.

Keywords: sanitary and epidemiological welfare, health of population, morbidity, environment.

(For citation: Kolesnikov SI, Savilov ED, Savchenkov MF, Leshchenko YaA, Malov IV, Anganova EV, Astaf'ev VA, Shugaeva SN. Sanitary-Epidemiological Status of Siberian Population (Medico-Demographical and Epidemiological Characteristics). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(6):472–481. doi: 10.15690/vramn640)

Обоснование

В настоящее время восточные территории страны (Сибирский и Дальневосточный федеральные округа) определены как приоритетные в развитии экономики России [1]. Учитывая долговременный тренд к депопуляции данных территорий, представляется особенно важной работа по сохранению и восстановлению потенциала здоровья населения сибирских регионов, их высокой трудовой и профессиональной активности, что определяет необходимость разработки и внедрения профилактических программ для этих регионов, требует углубленного анализа и понимания состояния здоровья населения и его санитарно-эпидемиологического благополучия.

Указанные программы должны учитывать положения Федерального закона № 52-ФЗ (от 30.03.1999), согласно которому санитарно-эпидемиологическое благополучие населения может быть оценено по состоянию двух составляющих (компонентов) — *здоровья населения и среды обитания*, хотя здоровье человека во многом зависит от среды обитания и может служить интегральным показателем взаимодействия организма и среды.

В научном сообществе все более широкое признание получает разработанная преимущественно отечественными, в особенности сибирскими, учеными точка зрения о том, что мера реальной опасности сочетанного действия различных факторов окружающей среды должна устанавливаться по вероятности возникновения неблагоприятных эффектов в состоянии здоровья [2–4].

Сибирский федеральный округ (СФО) является одним из крупнейших и перспективных регионов, площадь которого составляет 5114,8 тыс. км² (30% территории России), с населением (по данным переписи 2010 г.) 19 256,4 тыс. человек (13,48% населения России). Плотность населения составляет 3,7 человек на 1 км² (доля городского населения — 72%, сельского — 28%). Округ включает в себя 12 субъектов Федерации.

Целью настоящей статьи является оценка санитарно-эпидемиологического благополучия населения СФО на основе важнейших характеристик общественного здоровья — медико-демографической и эпидемиологической.

Медико-демографический статус населения Сибирского федерального округа по показателям смертности

Медико-демографический статус наиболее полно отражает воздействие на популяцию широкого комплекса факторов (экономических, поведенческих, культурных, психологических), причем показатели смертности являются его важнейшей характеристикой [5].

По стандартизованному показателю общей смертности мужчин (европейский стандарт), рассчитанной на 1000 человек, в 2013 г. федеральные округа занимали следующие ранговые места (от большего значения показателя к меньшему). На первом месте с показателем 18,0‰ находился Дальневосточный федеральный округ. Второе место (17,2‰) занимал Сибирский федеральный округ, третье — Приволжский (16,4‰), четвертое — Уральский (16,2‰), далее в порядке убывания значения следовали Северо-Западный (15,0‰), Южный (14,2‰), Центральный (14,0‰) и Северо-Кавказский (11,8‰) федеральные округа.

Сравнительный анализ стандартизованных показателей смертности среди мужчин в СФО по основным (ведущим) классам причин, рассчитанных на 100 000 человек,

в 2013 г. показал, что самые высокие места занимали классы новообразований (281,9⁰/₀₀₀₀ соответствующего пола), внешних причин смерти (270,7⁰/₀₀₀₀), болезней органов дыхания (112,7⁰/₀₀₀₀) и инфекционных и паразитарных болезней (57,0⁰/₀₀₀₀). Самые высокие в СФО среди других федеральных округов показатели смертности женщин отмечались по классам внешних причин смерти (67,9⁰/₀₀₀₀ соответствующего пола), болезней органов дыхания (32,1⁰/₀₀₀₀), инфекционных и паразитарных болезней (18,6⁰/₀₀₀₀). По показателям смертности женщин по классам болезней системы кровообращения (443,7⁰/₀₀₀₀), новообразований (139,9⁰/₀₀₀₀), болезней органов пищеварения (43,3⁰/₀₀₀₀) СФО занимал второе ранговое место.

Значения показателя смертности мужчин и женщин СФО от инфекционных и паразитарных болезней превышали соответствующие значения по России на 79,2 и 77,1%, от болезней органов дыхания — на 40,3 и 52,1%, от внешних причин — на 33,9 и 44,2% соответственно.

При этом СФО был наиболее неблагоприятным по показателям смертности от экзогенных причин (в том числе от болезней органов дыхания, инфекционных и паразитарных болезней, а также внешних причин смерти).

Отмеченные обстоятельства убедительно свидетельствуют о том, что по изученному медико-демографическому критерию самый низкий уровень санитарно-эпидемиологического благополучия на период его оценки отмечался в Сибири.

С целью структурного медико-демографического анализа ситуации рассмотрим стандартизованные показатели смертности по основным классам причин в отдельных субъектах СФО в 2013 г. Наиболее высокие стандартизованные показатели смертности мужчин от всех причин, превышавшие в 2013 г. средний по СФО уровень, отмечались (в порядке убывания значения) в Республике Тыва (2351,3⁰/₀₀₀₀ соответствующего пола), Иркутской области (1902,4⁰/₀₀₀₀), Республике Алтай (1883,7⁰/₀₀₀₀), Забайкальском крае (1834,2⁰/₀₀₀₀), Кемеровской области (1802,0⁰/₀₀₀₀), Республике Хакасия (1755,5⁰/₀₀₀₀), Республике Бурятия (1725,1⁰/₀₀₀₀). В контингенте женщин иерархия показателей смертности от всех причин была несколько иной: первое место также занимала Республика Тыва (1287,7⁰/₀₀₀₀ соответствующего пола), далее следовали Забайкальский край (947,4⁰/₀₀₀₀), Республика Бурятия (908,0⁰/₀₀₀₀), Иркутская область (897,3⁰/₀₀₀₀), Республика Алтай (888,9⁰/₀₀₀₀), Республика Хакасия (880,0⁰/₀₀₀₀), Кемеровская область (868,6⁰/₀₀₀₀). Самые низкие стандартизованные показатели смертности как среди мужского, так и среди женского населения наблюдались в Томской, Омской, Новосибирской областях и Алтайском крае.

Оценка результатов ранжирования территорий СФО по стандартизованным показателям смертности от всех причин, а также суммы позиций, занимаемых территориями по отдельным классам для мужского и женского населения, показал, что самыми неблагоприятными территориями в отношении мужского контингента являются Республика Тыва, Иркутская и Кемеровская области, в отношении женского контингента — Республика Тыва, Забайкальский край и Республика Бурятия. Наиболее же благоприятная ситуация по сумме позиций складывается в Томской области у мужчин и в Новосибирской области у женщин.

Таким образом, в 2011–2013 гг. в СФО имела место крайне неблагоприятная ситуация по смертности, причем наиболее неблагоприятными (применительно к контингентам мужчин и женщин) были показатели смертности от экзогенных причин (инфекционные и паразитарные болезни, болезни органов дыхания, внешние причины

смерти). Таким образом, по изученному медико-демографическому критерию уровень санитарно-эпидемиологического благополучия на изучаемой территории страны является самым низким в сравнении с другими ее регионами.

Эпидемиологическая характеристика общественного здоровья населения Сибири

В профилактической медицине основным предметом эпидемиологических исследований является заболеваемость и ее исходы (смертность, летальность, инвалидизация, временная утрата трудоспособности и выздоровление).

По нашему мнению, целесообразно выделить еще один уровень под условным названием «показатель деятельности регуляторных систем» [6], т.к. принятые ранее традиционные показатели, описывающие здоровье населения (демографические показатели, заболеваемость, инвалидность и физическое развитие), характеризуют его, прежде всего, через нездоровье (отклонение от нормативных показателей). Напротив, критерий деятельности регуляторных систем выявляет патологические изменения еще на стадии предболезни.

Следует отметить, что здоровье населения — система достаточно инерционная, и, чтобы ее «раскачать», требуются время и определенная интенсивность воздействия причинного фактора. Реагирующие на этиологические причины группы населения (группы риска) с учетом показателей, оценивающих здоровье (показатели риска), можно с определенной долей условности разделить на ряд неравноценных групп [7, 8] (рис.).

Понятно, что наибольшая часть популяции на данный момент времени будет в группе риска, связанного с изменениями регуляторных систем организма, а наименьшая — в группе «смертность». Отсюда и к уровням воздействия по степени опасности можно применить градацию от мало (умеренно) до чрезвычайно опасных.

В предыдущем разделе нашего сообщения было показано, что смертность населения СФО как интегральный показатель соответствующим образом «отреагировала» на неблагоприятные природно-климатические и социальные условия его проживания. Не менее информативным и при этом более детальным показателем состояния по-

пуляционного здоровья является анализ заболеваемости отдельных (наиболее значимых) групп инфекционных и неинфекционных заболеваний и других эпидемиологических показателей.

Борьба с инфекционными болезнями среди широкого спектра профилактической работы выступает в качестве **первого стратегического направления**, что находит свое признание у мирового сообщества и послужило основанием Совету Безопасности ООН в 2000 г. декларировать, что инфекционные заболевания переросли из проблемы здравоохранения в глобальную политическую проблему [9]. Это, в свою очередь, требует изменения стратегии и тактики эпидемиологического надзора по отношению к инфекционной патологии, важнейшим элементом которого является поиск новых (неизвестных ранее) факторов риска развития эпидемического процесса.

Однако в настоящее время все еще имеется недооценка роли этой группы патологии в формировании здоровья населения. В первом разделе Международной классификации болезней (МКБ-10) «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» учитываются только так называемые трансмиссивные (т.е. передающиеся) инфекции. Однако даже такие острозаразные болезни, как грипп и ОРЗ, составляющие более 90% в структуре инфекционной патологии, отнесены к X классу (Болезни органов дыхания), а другие многочисленные заболевания, вызываемые живыми организмами, «рассеяны» по другим разделам классификации, где они группируются по синдромальному принципу или в зависимости от локализации инфекционного процесса. Указанное логическое несоответствие, безусловно, затрудняет реальную оценку роли инфекционных заболеваний в современном мире, что в свою очередь приводит к недостаточно эффективным стратегиям мер профилактики и лечения при многих так называемых соматических болезнях.

Вместе с тем, по данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время заболеваемость инфекционными болезнями населения нашей планеты занимает 2–3-е место среди прочих болезней. В мире ежегодно болеют инфекционными заболеваниями 2 млрд человек, из них 17 млн умирают. Инфекции остаются ведущей причиной смертности и первой причиной преждевременной смертности. Многие болезни, близкие, как казалось совсем недавно, к полной ликвидации (например, малярия, холера, туберкулез), с середины 80-х гг.



Рис. Распределение населения в популяции по группам риска здоровью

прошлого века вновь стали представлять высокую эпидемиологическую опасность во многих странах мира.

Аналогичная ситуация имеет место и в России. Оценка многолетней инфекционной заболеваемости свидетельствует, что наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация сложилась в азиатской части страны с наиболее высокими показателями в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах.

Для проведения анализа использованы Государственные доклады Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» (2002–2014 гг.); Государственные доклады Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации» (2002–2014 гг.); статистические данные Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом и др. [10–12].

Особенности приоритетных эпидемиологически и социально значимых инфекционных заболеваний

Рассматривая особенности проявления в Сибири некоторых приоритетных эпидемиологически и социально значимых инфекционных заболеваний, к которым относятся ВИЧ-инфекция и туберкулез, следует отметить, что в отличие от многих стран мира, преодолевших пик эпидемии и рапортующих о значительном снижении эпидемической напряженности ВИЧ-инфекции, в России продолжается резкий подъем этого заболевания, что наглядно демонстрирует динамика общероссийских показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения, постоянного проживающего на территории РФ [в 2002 г. — $30,4^0/0000$, в 2014 — $58,4^0/0000$ ($T_{пр} = 5,6\%$, где $T_{пр}$ — ежегодный темп прироста, выраженный в процентах)] и пораженности населения [в 2002 г. — $152,7^0/0000$, в 2014 — $494,6^0/0000$ ($T_{пр} = 10,5\%$)].

ВИЧ-инфекции и туберкулез

Распространение ВИЧ-инфекции зарегистрировано во всех субъектах РФ с максимальной пораженностью населения в Сибирском и Уральском федеральных округах. К пяти наиболее пораженным ВИЧ-инфекцией субъектам, по данным на 31.12.2014 г., относятся Иркутская ($1438,6^0/0000$), Свердловская ($1391,1^0/0000$), Самарская ($1337,7^0/0000$), Кемеровская ($1295,1^0/0000$) и Оренбургская ($1068,0^0/0000$) области.

По показателю заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди пяти «лидирующих» субъектов РФ четыре относятся к СФО и лишь один — к УФО: Кемеровская ($235,2^0/0000$), Свердловская ($165,4^0/0000$), Томская ($151,0^0/0000$), Новосибирская ($141,5^0/0000$), Иркутская ($129,7^0/0000$) области.

Одной из важнейших суперинфекций у больных ВИЧ-инфекцией, определяющей тяжесть течения болезни и витальный прогноз, является туберкулез. На территории СФО в 2002–2014 гг. регистрировались высокие показатели заболеваемости туберкулезом, стабильно превышающие общероссийский уровень в 1,5–1,7 раза. Несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом как в целом по стране (с 86,1 в 2002 г. до $59,5^0/0000$ в 2014; $T_{пр} = -3,0\%$), так и в СФО (со 125,2 в 2002 г. до $98,8^0/0000$ в 2014; $T_{пр} = -2,0\%$), напряженность эпидемического процесса туберкулеза в значительной мере поддерживается распространенностью ВИЧ-инфекции.

ВИЧ-ассоциированный туберкулез

Взаимодействие двух инфекций привело к возникновению и дальнейшей прогрессии нового эпидемического процесса — ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (ВАТ).

Наиболее значимое влияние ВИЧ-инфекции на эпидемический процесс туберкулеза отмечается в Сибири: уровень заболеваемости ВАТ постоянного населения в 2014 г. составлял $16,9^0/0000$, что более чем в два раза превышает общероссийский показатель ($7,3^0/0000$). Масштабы эпидемического процесса ВАТ особенно заметны в регионах с высокой распространенностью обеих инфекций. Так, Иркутская область — территория с самой высокой в РФ пораженностью ВИЧ-инфекцией и одна из наиболее неблагоприятных по туберкулезу в 2010 г. стала российским «лидером» и по распространенности ВАТ ($70,5^0/0000$), сохраняя позицию «в первой пятерке» и в 2014 г. Динамика заболеваемости ВАТ на территории области за период мониторинга коморбидной патологии представляет собой восходящий тренд с ежегодным темпом прироста 19,9% (показатель заболеваемости в 2005 г. составил 5,1 на 100 тыс. постоянного населения, в 2014 — $26,2^0/0000$).

Проанализированные неблагоприятные эпидемиологические проявления рассмотренных инфекционных заболеваний позволяют обосновать новую, пока еще недостаточно осмысленную угрозу распространения туберкулеза за счет детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями. Конечно, успехи современной системы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку привели к значительному сокращению числа детей с реализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией. Наряду с этим отмечается стабильный рост числа детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями, у которых не произошла внутриутробная передача вируса. Так, в Иркутской области за весь период регистрации указанного заболевания на 31.12.2014 г. больными ВИЧ-инфекцией матерями рождено 8136 детей, из них диагноз ВИЧ-инфекции установлен у 590, имевших вертикальный путь передачи инфекта (7,2%).

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что у детей с нереализованной перинатальной трансмиссией вируса в течение первых 18 мес жизни в 5,5 раза выше суммарная встречаемость различных детерминант риска туберкулеза, тесно сопряженных с отклонениями в состоянии здоровья и неблагоприятной социальной средой [13].

Еще одной из существенных проблем, связанной с туберкулезной инфекцией, является происходящая в настоящее время смена эпидемически значимых генотипов микобактерий туберкулеза (МБТ) [14, 15]. Важнейшим этиологическим агентом настоящей пандемии становится генетически близкая группа штаммов МБТ, получившая название «пекинского» семейства (Beijing). Повышенный интерес к стремительному распространению в мире этого генотипа микобактерий туберкулеза связан с тем, что он существенно отличается от других семейств рядом специфических «агрессивных» свойств, что находит свое выражение в крайне неблагоприятных клинико-эпидемиологических проявлениях заболевания, вызванных этим генотипом. В этой связи следует отметить, что территория России относится к регионам с высоким уровнем распространения генетической группы Beijing (более 50% в общей структуре генотипов МБТ), с наиболее высокими ее показателями на территории Восточной Сибири (Иркутская область, Республика Бурятия), где они достигают практически 70% [15].

Клещевые инфекции

Актуальными для сибирских регионов являются также природно-очаговые клещевые инфекции, из которых в настоящее время наибольшее социальное и клинико-эпидемиологическое значение имеет клещевой энцефалит.

Анализ распространения и средних многолетних уровней заболеваемости клещевого энцефалита в субъектах РФ в 2009–2013 гг. свидетельствует, что на территории СФО уровень заболеваемости превышает среднероссийский показатель в 5–7 раз. Высокий уровень заболеваемости (более 8,0 на 100 000 населения) сохраняется в Красноярском крае, Томской, Новосибирской областях, средний уровень (4,0–7,9) — в Иркутской области, Республике Бурятия, Забайкальском крае [16].

На территории СФО заболевания клещевым энцефалитом связаны с 3-м (сибирским) генотипом вируса, который в структуре всех выделенных штаммов составляет около 70%. Доминирование этого генотипа объясняет такие региональные клинические особенности клещевого энцефалита, как преобладание лихорадочных и менингеальных форм, низкую частоту хронизации, относительно невысокую летальность [17]. Проведенные многолетние исследования выявили негативную динамику клинических проявлений этого заболевания. Клинико-эпидемиологический анализ клещевого энцефалита на территории Сибири за последние 10 лет выявил увеличение доли больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания [17], расширение нозоареала инфекции (например, в Иркутской области за последние 25 лет число эндемичных территорий выросло с 15 до 30); преимущественную заболеваемость городского населения; высокую генетическую вариабельность возбудителя при выраженном доминировании сибирского генотипа; распространение сочетанных очагов клещевых инфекций. Все эти особенности требуют изучения протективного эффекта вакцин в условиях циркуляции различных генотипов вируса клещевого энцефалита на территории Сибири. Например, в Республике Алтай за период 1997–2011 гг. клинически выраженными формами клещевого энцефалита заболел 21% вакцинированных лиц [18].

Наряду с клещевым энцефалитом на территории СФО широко распространены иксодовые клещевые боррелиозы, также встречаются пока редко диагностируемые заболевания эрлихиозной (эрлихиоз, анаплазмоз) и протозойной (бабезиоз) этиологии. В Сибири ареал распространения иксодового клещевого боррелиоза значительно шире клещевого энцефалита, а инфицированность клещей боррелиями намного выше, чем вирусом клещевого энцефалита. Следует также отметить, что в последние годы в Сибири значительно возросла заболеваемость клещевым риккетсиозом, а ареал этой инфекции постоянно расширяется [19].

Существенное эпидемиологическое значение имеет также наличие сочетанных очагов трансмиссивных инфекций вирусной, риккетсиозной и бактериальной природы. Наличие в организме клеща нескольких патогенов одновременно определяет развитие у человека микст-форм заболеваний, затрудняя их диагностику и профилактику [19].

Таким образом, современная ситуация по природно-очаговым клещевым инфекциям в сибирских регионах характеризуется новыми чертами, требующими научного анализа в целях разработки адекватной стратегии профилактики указанных заболеваний.

Вирусные гепатиты

Во всем мире все большее значение приобретают такие социально-значимые инфекции, как парентеральные вирусные гепатиты В и С. В настоящее время из всех парентеральных гепатитов основное эпидемиологическое значение имеет вирусный гепатит С (ВГС), склонный к наибольшей хронизации процесса.

В азиатской части России заболеваемость ВГС выше, чем в европейской части [20], при этом в Сибири наблюдается стремительный рост показателя в структуре всех вирусных гепатитов [21].

В последние годы в Сибири меняется структура путей передачи инфекции. Уменьшилась частота инфицирования, связанная с применением инъекционных наркотиков; доля инфицирования при осуществлении медицинских манипуляций сведена до единичных случаев. Вместе с тем увеличилась доля естественных путей передачи (половой, вертикальный, бытовой) — с 5% в 2001 г. до 25% в 2011 [22, 23].

При оценке значимости факторов риска инфицирования ВГС отношение шансов (Odds Ratios, OR) было наиболее высоким при потреблении инъекционных наркотических средств (OR 6,9–19,8), пребывании в местах лишения свободы (OR 5,8), внутрисемейном контакте с больным (OR 5,5) и ряде других, даже малоинвазивных, вмешательств [24].

В перспективе можно ожидать трансформацию клинических и эпидемиологических проявлений ВГС. Об этом свидетельствуют изменения на территории Сибири структуры циркулирующих генотипов ВГС. Как и прежде, основным является 1-й генотип, доля которого, тем не менее, за последние годы снизилась с 62,7 до 53,3% ($p < 0,001$), с одновременным значимым увеличением в изучаемой популяции циркуляции 3-го генотипа [25], распространение которого отмечается прежде всего у потребителей инъекционных наркотиков [26].

Факторные и ассоциативные инфекции

В настоящее время все еще недостаточно изученной остается проблема состояния среды обитания человека в условиях биологического загрязнения поверхностных водоемов, обладающих низкой самоочищающейся способностью [27]. Сложившееся стереотипное мнение о чистоте сибирских рек нашло такое широкое распространение, что часто воспринимается как аксиома. Однако, проведенная многолетняя комплексная эколого-эпидемиологическая оценка крупнейших водных экосистем Восточно-Сибирского региона (озеро Байкал, реки Ангара, Селенга, Лена и др.) показала, что загрязнение источников водоснабжения хозяйственно-бытовыми сточными водами обуславливает перестройку структуры эволюционно сложившихся водных биоценозов, приводит к формированию эпидемических вариантов возбудителей, увеличению (с разной степенью доминирования отдельных представителей) доли условно-патогенных микроорганизмов, преимущественно *Enterobacteriaceae*, в т.ч. не нормируемых документами водно-санитарного законодательства, но имеющих эпидемическую значимость. Данные микроорганизмы при определенных обстоятельствах играют этиологическую роль в возникновении и развитии факторных и ассоциативных инфекций [28, 29].

Загрязнение поверхностных водоисточников

В наиболее загрязненных водоемах Сибири происходит изменение структуры микробиоценозов в сторону увеличения доли грамотрицательных условно-патогенных бактерий до 50% и более. При этом соотношения резистентных и чувствительных к антибиотикам микроорганизмов различны и зависят от степени антропогенного загрязнения. В водоемах с низким уровнем антропогенной нагрузки (например, исток Ангара) в микробных ассоциациях преобладают чувствительные к антибиотикам штаммы, имеющие фенотипы устойчивости к трем препаратам, а в водоемах с высоким уровнем загрязнения

(р. Селенга) — резистентные штаммы (фенотипы с детерминантами к 8–10 препаратам). Указанные обстоятельства подтверждают существенную антропогенную нагрузку на водоисточники Сибири [30, 31].

Проведенные на территории Сибири многоплановые санитарно-вирусологические исследования выявили существенное загрязнение обследованных поверхностных водоисточников патогенными вирусами (возбудителями гепатита А и ротавирусами) с максимальными показателями на участках водоемов, прилегающих к населенным местам. Так, например, установлено, что частота индикации патогенных вирусов в пробах воды, взятых на всем протяжении Лены у ее береговой линии, была значимо выше, чем в пробах, взятых по линии фарватера реки (27,3 и 16,1% соответственно).

Показано, что в населенных пунктах, прилегающих к основным поверхностным источникам водоснабжения Сибири (реки Лена, Ангара), заболеваемость инфекциями, имеющими водный путь передачи, значимо превышает аналогичные показатели среди населения, проживающего на этих же территориях, но использующего другие источники водоснабжения. Вирусное загрязнение источников водоснабжения и воды разводящих сетей водопроводов имеет выраженную эпидемиологическую связь с заболеваемостью вирусным гепатитом А и ротавирусной инфекцией [32].

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности исследований по снижению биологического загрязнения окружающей среды как одного из направлений профилактики в рамках санитарно-эпидемиологического благополучия населения Сибири.

Второе международно признанное стратегическое направление профилактической работы — это **борьба с неинфекционными болезнями** [33].

Дефицит йода

Указанное направление имеет важнейшее значение для Сибири, что связано с целым рядом факторов: неблагоприятные природно-климатические условия, низкая плотность населения и, соответственно, слаборазвитая инфраструктура, наличие специфических биогеохимических провинций и др.

В этой связи обращает на себя внимание существенная особенность Восточно-Сибирского региона — дефицит йода в окружающей среде, что является основным этиологическим фактором зоба. В конце XX в. в этом регионе России было проведено полномасштабное изучение гигиенических аспектов йодного дефицита. Природный дефицит йода установлен в питьевой воде, почве, местных продуктах питания. Обнаружена высокая частота эндемического зоба у детей, подростков и взрослого населения. Практически 2/3 обследованных женщин и половина мужчин имели патологию щитовидной железы. С возрастом увеличивалось число случаев неоднородной структуры, уплотнений, кистозной дегенерации, гипотиреоза, что послужило дополнительным основанием для возобновления после 11-летнего перерыва массовой йодопрофилактики населения. В настоящее время в связи с насыщением рынка йодированными продуктами и активной работой в этом направлении медицинской службы ситуация значительно улучшилась. Безусловно, массовая йодопрофилактика необходима, но, к сожалению, полного решения проблемы ликвидации йододефицитных заболеваний это, вероятно, не принесет. В отличие от начала и середины XX века, наряду с дефицитом йода на первые роли в процессах формирования болезней щитовидной железы начинают выходить факторы, связанные с нарушением экологических условий существования

человека, что особенно важно для населения территорий с развитой промышленностью [34, 35].

Радиационное загрязнение

Что касается физических факторов окружающей среды и, в частности, радиационного загрязнения, то здесь, безусловно, также необходимо учитывать региональные особенности Сибири. Ведущим фактором облучения населения Российской Федерации являются природные источники ионизирующего излучения. Среднее по РФ значение вклада в коллективную дозу облучения населения природными источниками ионизирующего излучения составляет 86,8%. Среди территорий СФО, характеризующихся наиболее высокими уровнями природного облучения, следует отметить Иркутскую область и Забайкальский край (69%), а также Республику Алтай (86%). По данным исследований 2002–2013 гг., интегральная оценка средней годовой эффективной дозы облучения на одного жителя Республики Алтай природными источниками ионизирующего излучения составляет 9,48 миллизивертов (мЗв) в год и является наибольшей в РФ. Повышенные (более 5,0 мЗв/год) средние дозы облучения населения природными источниками ионизирующего излучения также характерны также для жителей Иркутской области (5,28 мЗв/год), Республики Тыва (5,64 мЗв/год) и Забайкальского края (6,81 мЗв/год). В Республике Бурятия средние уровни природного облучения жителей близки к 5 мЗв/год (Государственный доклад, 2014).

Техногенное загрязнение окружающей среды

Рассматривая проблему санитарно-эпидемиологического благополучия населения, нельзя не остановиться на таком важнейшем аспекте, как охрана здоровья населения в условиях техногенного загрязнения окружающей среды.

Приоритетным фактором риска техногенного загрязнения окружающей среды является качество атмосферного воздуха, поскольку формирует наибольшее число негативных эффектов в состоянии здоровья населения [36]. Более того, неблагоприятное воздействие на здоровье человека оказывают концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе даже ниже разрешенных норм выбросов.

В результате анализа долгосрочных тенденций формирования массовой неинфекционной заболеваемости, связанной с загрязнением атмосферного воздуха, на территориях РФ выявлены регионы с риском неинфекционной заболеваемости. Например, заболеваемость населения болезнями органов дыхания, в т.ч. астмой или с астматическим статусом, ассоциированная с загрязнением атмосферного воздуха, отмечена в 41 субъекте Российской Федерации. В СФО к таким территориям относятся Иркутская и Омская области, Алтайский, Забайкальский и Красноярский край.

В настоящее время исследования по проблеме «техногенное загрязнение окружающей среды и соматическая патология», в т.ч. в Восточно-Сибирском регионе, проведены достаточно широко. Установлено, что антропогенное загрязнение окружающей среды является фактором риска болезней органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, распространенности железодефицитных анемий; выявлены корреляционные связи между загрязнением окружающей среды и частотой обострения хронической сердечной недостаточности, массовыми психогенными заболеваниями, развитием врожденных аномалий и т.д. [37–40].

Между тем в современных источниках литературы практически отсутствует систематический анализ влияния рассматриваемых факторов риска на развитие эпиде-

мического процесса. Сложившееся положение не может не вызывать удивление, тем более что, по усредненным данным Всемирной организации здравоохранения, основными факторами риска, оказывающими влияние на здоровье населения, являются различные виды загрязнения окружающей среды, доля которых в совокупности всех факторов риска составляет около 20%, что не может не сказаться на проявлениях инфекционной патологии. Более того, при неблагоприятных социальных и экономических условиях общества вклад этого «первичного фактора риска» может находиться в пределах 40–60% и более [2]. Все это в конечном итоге явилось основанием для того, чтобы в 2000 г. на сессии общего собрания РАМН (Москва) исследования по проблеме «Изучение закономерностей эволюции эпидемического процесса и изменение экологии патогенов под влиянием антропогенных и техногенных факторов» были включены в важнейшие приоритетные направления в области фундаментальных исследований в инфектологии.

Здесь следует отметить, что, как уже отмечалось выше, территория Сибири как раз характеризуется более неблагоприятными природно-климатическими и социально-гигиеническими условиями проживания населения по сравнению с европейской частью страны. Об этом, в частности, может свидетельствовать проведенный по официальным данным анализ загрязнения атмосферного воздуха по федеральным округам России. Среднегодовой показатель доли проб атмосферного воздуха, несоответствующих предельно допустимым концентрациям, среди всех округов России был самым высоким именно в СФО ($4,8 \pm 0,8\%$; в Российской Федерации — $2,5 \pm 0,4\%$). При этом по стандартизованным показателям смертности как среди мужчин, так и женщин в классе «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» СФО также занимает первые позиции среди всех округов России, как, впрочем, и по болезням органов дыхания, которые включают в себя такие массовые острозаразные заболевания, как ОРЗ и грипп.

Таким образом, на урбанизированных территориях (в условиях экологического неблагополучия) инфекционная заболеваемость, обладающая выраженными синусоидальными ритмами (сезонность и цикличность), находится под интенсивным воздействием техногенного загрязнения окружающей среды [41].

Исследованиями последних лет выявлено выраженное негативное влияние неблагоприятных экологических условий (техногенного загрязнения окружающей среды) на проявления инфекционной патологии для взрослого и детского населения как на организменном, так и популяционном уровнях [41].

На примере крупных промышленных городов Сибирского региона показано, что для тех форм инфекционной патологии, которые обладают выраженными ритмическими проявлениями уровней заболеваемости во внутригодовой и многолетней динамике, в условиях техногенного загрязнения атмосферного воздуха имеют место значимые различия в ее уровнях с более высокими показателями на территориях с экологическим неблагополучием. Кроме того, эти экологические условия способствовали развитию нестабильности эпидемического процесса, которая проявляется укорочением многолетних циклов и значительно большей амплитудой колебаний относительно линии тренда в годы циклических подъемов заболеваемости. Данные особенности в движении инфекционной заболеваемости в условиях экологического неблагополучия могут быть объяснены снижением неспецифической резистентности организма в виде

угнетения иммунных реакций и проявлением состояния напряжения адаптации под действием комплекса ксенобиотиков, что в свою очередь способствует дестабилизации циклической компоненты эпидемического процесса.

Наиболее выраженное воздействие техногенное загрязнение окружающей среды оказывает на уровне минимальной интенсивности эпидемического процесса. Выявленная закономерность позволила разработать и внедрить во многих городах Сибири профилактические мероприятия, которые способствовали выраженному снижению заболеваемости дизентерией, прежде всего в период ее сезонного подъема [8].

Проведенные по единой схеме исследования для всех изученных видов инфекционной патологии позволили сформулировать следующее обобщенное положение: воздействие техногенного загрязнения окружающей среды на клинические проявления инфекционного процесса сводится к утяжелению патологического процесса, большей его длительности, более частому развитию осложнений, хронизации процесса, удлинению сроков реконвалесценции [8].

Как свидетельствуют проведенные ранее отдельные исследования, антропо- и техногенное воздействие снижает иммунологическую эффективность вакцинопрофилактики [42]. В наших исследованиях на территории Восточно-Сибирского региона показано, что у практически здоровых детей школьного возраста в экологически неблагоприятных условиях уровень коллективного иммунитета к управляемым инфекциям (корь, краснуха, полиомиелит, дифтерия, столбняк, коклюш) оказался значительно более низким, чем в группе сравнения [7], что приводит к снижению эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики. В городах с более высоким уровнем техногенного загрязнения атмосферного воздуха снижение поствакцинального иммунитета идет более быстрыми темпами по сравнению с экологически благополучными зонами. Таким образом, для достижения одинакового уровня заболеваемости управляемыми инфекциями у детей в условиях антропо- и техногенного воздействия необходим более высокий уровень охвата прививками по сравнению с экологически благоприятными территориями [8]. Выявленные закономерности свидетельствуют о чрезвычайной актуальности указанных исследований в век глобальной технизации мировой цивилизации.

Понятно, что общественное здоровье зависит не только от экологической ситуации, а формируется и поддерживается целой совокупностью природных и социальных факторов. Ни в коей мере не преувеличивая значимость рассмотренного фактора риска (техногенное загрязнение окружающей среды), следует все же отметить наличие прямой связи экологического неблагополучия с изменениями эпидемического, инфекционного и вакцинального процессов.

Также следует отметить, что последние годы характеризуются расширяющимся фронтом исследований роли генетических и эпигенетических факторов в формировании как индивидуального, так и популяционного здоровья, влияния этнических особенностей на данные процессы. Особое направление — исследование так называемых коморбидных состояний. *Коморбидность* (лат. *co* — вместе, *morbus* — болезнь) — это появление или наличие (при сочетании двух или нескольких заболеваний) дополнительной клинической картины, отличающейся от основного заболевания. Фактически это возвращение к известному постулату великих врачей (лечить не болезнь, а больного), что сейчас постулируется как новейший про-рыв — персонализированная медицина.

На наш взгляд, коморбидные состояния фактически не учитываются при организации эпидемиологических исследований. Учитывая, что данный аспект проблемы в равной степени связан с проявлениями инфекционной и соматической патологии в условиях действия неблагоприятных (в т.ч. техногенных) факторов на макро- и микроорганизм, **изучение новых признаков при сочетании и взаимовлиянии известных факторов риска или неблагоприятных факторов среды может быть перспективным третьим стратегическим направлением эпидемиологических исследований и профилактической работы.** Это тем более очевидно, что реализация генома в фенотип как у макро-, так и микробиома (вирусов) происходит в реальных условиях обитания, а взаимоотношения макро-/микроорганизма и влияние на них техногенных и климатогеографических факторов формируют возможные нарушения генома, метаболизма и регуляторных процессов, а следовательно, уровень и варианты заболеваемости.

Данное перспективное направление требует специальной разработки.

Заключение

В СФО в сравнении с другими округами РФ самая неблагоприятная ситуация по смертности, а также по инфекционной и соматической заболеваемости населения.

Выявленные особенности в состоянии здоровья населения во многом связаны с антропогенным (в том числе с техногенным) загрязнением окружающей среды, что позволяет сделать вывод об усилении роли экологической составляющей в ухудшении здоровья населения вследствие урбанизации. Таким образом, профилактические мероприятия в регионах Сибири на современном этапе должны базироваться не только на концепции персонализированной медицины (4П), но и с учетом влияния меняющейся окружающей среды на состояние здоровья населения.

Источник финансирования

Исследования проведены в рамках НИР № 0542-20140006 «Изучение фундаментальных основ и закономерностей эпидемического процесса социально-значимых и природно-очаговых инфекций в Восточной Сибири и сопредельных территориях».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства РФ № 1662-р от 17.11.2008 г. «О концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года». [Government Executive Order № 1662-r dated 17 November 2008. "O kontseptsii dolgosrochnogo sotsial'no-ekonomicheskogo razvitiya Rossiiskoi Federatsii na period do 2020 goda". (In Russ).]
2. Гичев Ю.П. *Загрязнение окружающей среды и здоровье человека (Печальный опыт России)*. — Новосибирск: СО РАМН; 2002. — 230 с. [Gichev YuP. *Zagryaznenie okruzhayushchei sredy i zdorov'e cheloveka (Pechal'nyi opyt Rossii)*. Novosibirsk: SO RAMN; 2002. 230 p. (In Russ).]
3. Лещенко Я.А. Социально-экологические основы системного исследования качества жизни населения города // *Экология человека*. — 2011. — №10 — С. 42–47. [Leshchenko YA. Social-ecological grounds of systemic study of urban population life quality. *Ecology, human*. 2011;(10):42–47. (In Russ).]
4. Лещенко Я.А. О подходах к исследованию аффективной составляющей качества жизни общества // *Регион: экономика и социология*. — 2014. — №2 — С. 155–169. [Leshchenko YA. On the approaches to studying the affective component of society's well-being. *Region: ekonomika i sotsiologiya*. 2014;(2):155–169. (In Russ).]
5. Казначеев В.П., Лещенко Я.А. Демографическая ситуация в Сибири: состояние и перспективы // *Актуальная статистика Сибири*. — 2006. — №4 — С. 66–72. [Kaznacheev VP, Leshchenko YA. Demograficheskaya situatsiya v Sibiri: sostoyanie i perspektivy. *Aktual'naya statistika Sibiri*. 2006;(4):66–72. (In Russ).]
6. Колесников С.И., Гавалов С.М., Радионченко А.А. Особенности репродуктивного здоровья и онтогенеза населения Сибири и Дальнего Востока // *Бюллетень ВШЦ СО РАМН*. — 1996. — №2 — С. 75–84. [Kolesnikov SI, Gavalov SM, Radionchenko AA. Osobennosti reproduktivnogo zdorov'ya i ontogeneza naseleniya Sibiri i Dal'nego Vostoka. *Bull Vost Sib Nauch Sent*. 1996;(2):75–84. (In Russ).]
7. Савилов Е.Д., Колесников С.И. Место эпидемиологии в изучении здоровья населения // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2001. — №4 — С. 43–46. [Savilov ED, Kolesnikov SI. Mesto epidemiologii v izuchenii zdorov'ya naseleniya. *Epidemiology and infectious diseases*. 2001;(4):43–46. (In Russ).]
8. Савилов Е.Д., Ильина С.В. *Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения окружающей среды (клинико-эпидемиологические исследования)*. — Новосибирск: Наука; 2010. — 248 с. [Savilov ED, Il'ina SV. *Infektsionnaya patologiya v usloviyakh tekhnogennoho zagryazneniya okruzhayushchei sredy (kliniko-epidemiologicheskie issledovaniya)*. Novosibirsk: Nauka; 2010. 248 p. (In Russ).]
9. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2010. — №4 — С. 4–10. [Briko NI, Pokrovsky VI. Globalization and an epidemic process. *Epidemiology and infectious diseases*. 2010;(4):4–10. (In Russ).]
10. *О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации (2002–2014 гг.). Государственные доклады*. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2014. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiiskoi Federatsii. *Gosudarstvennye doklady*. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ei i blagopoluchiya cheloveka; 2014. (In Russ).]
11. *О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации (2002–2014 гг.). Государственные доклады*. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2014. [O sanitarno-epidemiologicheskoi obstanovke v Rossiiskoi Federatsii (2002–2014 gg.). *Gosudarstvennye doklady*. Moscow: Federal'nyi tsentr gigiyeni i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2014. (In Russ).]
12. Информационные бюллетени Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД (2002–2014 гг.). [Informatsionnye byulleteni Federal'nogo nauchno-metodicheskogo tsentra po profilaktike i bor'be so SPID (2002–2014 gg.). (In Russ).] Доступно по <http://hivruussia.ru/stat/bulletin.shtml>. Ссылка активна на 11.10.2016.
13. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Петрова А.Г. Социально-эпидемиологическая среда и состояние здоровья детей с нерезализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2015. — Т.14. — №3 — С. 49–53. [Shugaeva SN, Savilov ED, Petrova AG. The socio-epidemiological environment and the health of infants without having been impacted by maternal HIV infection. *Epidemiol Vakcinoprofil*. 2015;14(3):49–53. (In Russ).]
14. who.int [интернет]. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2015 г. [Report on the global fight against tuberculosis, 2015 г.]

- 2015 (In Russ.)] Доступно по http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_execsummary_ru.pdf?ua=1. Ссылка активна на 11.10.2016.
15. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Лац А.А., и др. Выявление убиквитарных и эндемических генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на территории Республики Бурятия // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. — 2014. — №2 — С. 12–16. [Zhdanova SN, Ogarkov OB, Laz AA, et al. Identification of ubiquitous and endemic *Mycobacterium tuberculosis* genotypes in the Republic of Buryatia. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*. 2014;(2):12–16. (In Russ).]
 16. Носков А.К., Ильин В.П., Андаев Е.И., и др. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации и по федеральным округам в 2009–2013 гг., эпидемиологическая ситуация в 2014 г., прогноз на 2015 г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2015. — №1 — С. 46–50. [Noskov AK, Il'in VP, Andaev EI, et al. Morbidity rates as regards tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation and across federal districts in 2009–2013. Epidemiological situation in 2014 and prognosis for 2015. *Problems of particularly dangerous infections*. 2015;(1):46–50. (In Russ).]
 17. Аитов К.А., Борисов В.А., Злобин В.И., и др. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика природно-очаговых трансмиссивных инфекций, передаваемых иксодовыми клещами в Прибайкалье // *Журнал инфекционной патологии*. — 2013. — №1–4 — С. 27–32. [Aitov KA, Borisov VA, Zlobin VI, et al. Sravnitel'naya kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika prirodno-ochagovykh transmissivnykh infektsii, peredavaemykh iksodovymi kleshchami v Pribaikal'e. *Zhurnal infektsionnoi patologii*. 2013;(1–4):27–32. (In Russ).]
 18. Щучинова Л.Д., Злобин В.И. Социальные факторы, определяющие заболеваемость клещевым энцефалитом в Республике Алтай // *Сибирский медицинский журнал*. — 2014. — Т.124. — №1 — С. 78–80. [Shchuchinova LD, Zlobin VI. The social factors influencing tick-borne encephalitis incidence in the Altai Republic. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk, Russia)*. 2014;124(1):78–80. (In Russ).]
 19. Козлова И.В., Дорошенко Е.К., Лисак О.В., и др. Видовое и генетическое разнообразие возбудителей клещевых инфекций на территории Восточной Сибири // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2012. — №2–2 — С. 75–82. [Kozlova IV, Doroshenko EK, Lisak OV, et al. Species and genetic variety of tick infections pathogens on the territory of the Eastern Siberia. *Bull Vost Sib Nauch Sent*. 2012;(2–2):75–82. (In Russ).]
 20. Шустов А.В., Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф., и др. Выявление маркеров, распространение генотипов и факторы риска вирусного гепатита С среди некоторых групп населения Новосибирской области // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2004. — №5 — С. 20–25. [Shustov AV, Kochneva GV, Sivolobova GF, et al. Occurrence of markers, distribution of genotypes and risk factors for viral hepatitis C among some groups of the population in the Novosibirsk region. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2004;(5):20–25. (In Russ).]
 21. Алексеева Н.Л. Эпидемиологические особенности парентеральных вирусных гепатитов в первом десятилетии XXI века в Забайкальском крае. / V Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням; Март 25–27, 2013; Москва. [Alekseeva NL. Epidemiologicheskie osobennosti parenteral'nykh virusnykh gepatitov v pervom desyatiletii XXI veka v Zabaikal'skom krae. (Conference proceedigs) V Ezhagodnyi Vserossiiskii kongress po infektsionnym boleznyam; 2013 mar 25–27; Moscow. (In Russ).] Доступно по <http://www.congress-infection.ru/archiv.htm>. Ссылка активна на 12.11.2016.
 22. Пашков А.П., Бобровский Е.А. Особенности эпидемического процесса хронического вирусного гепатита С в Алтайском крае. / III Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням; Март 28, 2011; Москва. [Pashkov AP, Bobrovskii EA. Osobennosti epidemicheskogo protsessa khronicheskogo virusnogo gepatita S v Altaiskom krae. (Conference proceedigs) III Ezhagodnyi Vserossiiskii kongress po infektsionnym boleznyam; 2011 mar 28; Moscow. (In Russ).] Доступно по <http://www.congress-infection.ru/archiv.htm>. Ссылка активна на 12.11.2016.
 23. Шахильдян И.В., Ясинский А.А., Михайлов М.И., и др. Хронические гепатиты в Российской Федерации // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2008. — №6 — С. 12–15. [Shakhildyan IV, Yasinsky AA, Mikhailov MI, et al. Chronic hepatitides in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases*. 2008;(6):12–15. (In Russ).]
 24. Гаврилова И.В., Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф., и др. Распространенность, генотипическое разнообразие и факторы риска гепатита С среди больных хроническими вирусными гепатитами в Новосибирской области // *Инфекционные болезни*. — 2007. — №3 — С. 9–15. [Gavrilova IV, Kochneva GV, Sivolobova GF, et al. Occurrence, genotypic variety and risk factors for hepatitis C among patients with chronic viral hepatitis in the Novosibirsk region. *Infectious diseases*. 2007;5(3):9–15. (In Russ).]
 25. Малов С.И., Малов И.В., Савилов Е.Д., и др. Эпидемиологические различия хронического вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас с учетом популяционного полиморфизма генов интерферона // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015. — Т.14. — №3 — С. 31–36. [Malov SI, Malov IV, Savilov ED, et al. Epidemiological differences of chronic viral hepatitis C in Caucasian and Asian races taking into account population interferon gene polymorphism. *Epidemiol Vakcinoprofil*. 2015;14(3):31–36. (In Russ).]
 26. Мукомолов С.Л., Талло Т., Синайская Е.В., и др. Молекулярная эпидемиология гепатита С в центрах гемодиализа в Санкт-Петербурге // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2014. — №6 — С. 27–34. [Mukomolov SL, Tallo T, Sinaiskaya EV, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C in centers of hemodialysis in St. Petersburg. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2014;(6):27–34. (In Russ).]
 27. Рахманин Ю.А., Синецына О.О. Состояние и актуализация задач по совершенствованию научно-методологических и нормативно-правовых основ в области экологии человека и гигиены окружающей среды // *Гигиена и санитария*. — 2013. — №5 — С. 4–10. [Rakhmanin YuA, Sinityna OO. Status and actualization of tasks to improve the scientific-methodological and regulatory frameworks in the field of human ecology and environmental hygiene. *Gig Sanit*. 2013;(5):4–10. (In Russ).]
 28. Анганова Е.В., Савилов Е.Д., Чemezova Н.Н., Духанина А.В. Характеристика условно-патогенных бактерий микробного сообщества реки Лены по степени доминирования и видовому разнообразию // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2012. — №5–1 — С. 184–186. [Anganova EV, Savilov ED, Chemezova NN, Duhkanina AV. Characteristics of opportunistic bacteria of microbial communities of the Lena river on the degree of dominance and diversity. *Bull Vost Sib Nauch Sent*. 2012;(5–1):184–186. (In Russ).]
 29. Обухова Л.В., Ларцева Л.В. Особенности антибиотикорезистентности энтеробактерий дельты р. Волги // *Гигиена и санитария*. — 2014. — Т.93. — №3 — С. 21–23. [Obukhova OV, Lartseva LV. Features of antibiotic resistance of enterobacteria in the Volga river delta. *Gig Sanit*. 2014;93(3):21–23. (In Russ).]
 30. Анганова Е.В., Арбатская Е.В., Астафьев В.А., и др. *Экологические аспекты краевой инфекционной патологии*. — Новосибирск: Наука; 2012. — 232 с. [Anganova EV, Arbatskaya EV, Astaf'ev VA, et al. *Ekologicheskie aspekty kraevoi infektsionnoi patologii*. Novosibirsk: Nauka; 2012. 232 p. (In Russ).]
 31. Анганова Е.В., Савилов Е.Д., Савченков М.Ф., Чemezova Н.Н. Гетерогенность микробных сообществ поверхностных водоемов по показателям антибиотикорезистентности бактерий // *Гигиена и санитария*. — 2014. — Т.93. — №4 — С. 19–22. [Anganova EV, Savilov ED, Savchenkov MF, Chemezova NN. Heterogeneity of microbial communities of surface waters according to indices of antibiotic resistance of bacteria. *Gig Sanit*. 2014;93(4):19–22. (In Russ).]
 32. Астафьев В.А., Самойлова И.Ю., Макаров О.А., и др. Характеристика воды реки Лены и здоровье населения Республики Саха (Якутия) // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2013. — №6 — С. 97–101. [Astaf'ev VA, SamoiloVA IY, Makarov OA, et al. Characteristic of water of the Lena River and health of the population of the Republic of Sakha (Yakutia). *Bull Vost Sib Nauch Sent*. 2013;(6):97–101. (In Russ).]
 33. euro.who.int [Internet]. The European Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases, 2012–2016 [updated 2014; cited 2016 Nov 4]. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/148990/RC61_Pres_Galea_strategic_plan_NCD.pdf.
 34. Савченков М.Ф., Селятицкая В.Г., Колесников С.И., и др. *Иод и здоровье населения Сибири*. — Новосибирск: Наука;

2002. — 287 с. [Savchenkov MF, Selyatitskaya VG, Kolesnikov SI, et al. *Iod i zdorov'e naseleniya Sibiri*. Novosibirsk: Nauka; 2002. 287 p. (In Russ).]
35. Савченков М.Ф., Ефимова Н.В., Шин Н.С. Особенности профилактики йоддефицита среди детского населения города Братска // *Сибирский медицинский журнал*. — 2014. — Т.126. — №3 — С. 76–79. [Savchenkov MF, Efimova NV, Shin NS. The features of prophylaxis of iodine deficiency among the children's population of the city of Bratsk. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk, Russia)*. 2014;126(3):76–79. (In Russ).]
36. Онищенко Г.Г. Актуальные задачи гигиенической науки и практики в сохранении здоровья населения // *Гигиена и санитария*. — 2015. — Т.94. — №3 — С. 5–9. [Onishchenko GG. Actual problems of hygiene science and practice in the preservation of Public health. *Gig Sanit*. 2015;94(3):5–9. (In Russ).]
37. Калягин А.Н., Савченков М.Ф., Горяев Ю.А. Взаимосвязь эколого-гигиенической ситуации в крупном промышленном городе с прогрессированием хронической сердечной недостаточности // *Сибирь–Восток*. — 2004. — №3 — С. 16–20. [Kalyagin AN, Savchenkov MF, Goryaev YA. Relationship environmental and hygienic situation in a large industrial city with the progression of chronic heart failure. *Sibir'-Vostok*. 2004;(3):16–20. (In Russ).]
38. Зорина И.Г. Донозологические нервно-психические заболевания у школьников и их связь с экологическими факторами // *Вестник РАМН*. — 2012. — Т.67. — №7 — С. 30–34. [Zorina IG. Prenosological neuro-psychiatric disorders among schoolchildren and their relationship to environmental factors. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2012;67(7):30–34. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i7.337.
39. Константинова Е.Д., Вараксина А.Н., Жовнер И.В. Определение основных факторов риска развития неинфекционных заболеваний // *Гигиена и санитария*. — 2013. — №5 — С. 69–72. [Konstantinova ED, Varaksin AN, Zhovner IV. Identification of the main risk factors for non infectious diseases: method of classification trees. *Gig Sanit*. 2013;(5):69–72. (In Russ).]
40. Табакаев М.В., Артамонова Г.В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди городского населения // *Вестник РАМН*. — 2014. — Т.69. — №3–4 — С. 55–60. [Tabakaev MV, Artamonova GV. Particulate matter air pollution effects on the incidence of heart diseases among the urban population. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2014;69(3–4):55–60. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v69.i3-4.996.
41. Савилов Е.Д. Теоретические аспекты управления инфекционной заболеваемости в условиях техногенного загрязнения окружающей среды // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2008. — №1 — С. 43–46. [Savilov ED. Theoretical aspects of management infectious morbidity in conditions of environment pollution technogenic. *Siberian scientific medical journal*. 2008;28(1):43–46. (In Russ).]
42. Скачков М.В., Смолягин А.И., Боев В.М. Иммунологическая эффективность вакцинации в различных экологических условиях // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2001. — №4 — С. 47–48. [Skachkov MV, Smolyagin AI, Boev VM. Immunologicheskaya effektivnost' vaksinatсии v razlichnykh ekologicheskikh usloviyakh. *Epidemiology and infectious diseases*. 2001;(4):47–48. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Колесников Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор МГУ, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, **тел.:** +7 (3952) 20-76-36, **e-mail:** sikolesnikov2012@gmail.com, **SPIN-код:** 1752-6695, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Савилов Евгений Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, **тел.:** +7 (3952) 20-76-36, **e-mail:** savilov47@gmail.com, **SPIN-код:** 1057-7837, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9217-6876>

Савченков Михаил Федосович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологических и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, профессор кафедры общей гигиены Иркутского государственного медицинского университета
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, **тел.:** +7 (3952) 24-07-78, **SPIN-код:** 2950-0415

Лешенко Ярослав Александрович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований
Адрес: 665827, Ангарск-27, а/я 1170, **e-mail:** yalshenko@gmail.com, **SPIN-код:** 3430-2802

Малов Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1, **тел.:** +7 (3952) 24-38-25, **e-mail:** igmumalov@gmail.com, **SPIN-код:** 8302-3057

Анганова Елена Витальевна, доктор биологических наук, профессор кафедры эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, **тел.:** +7 (3952) 20-76-36, **e-mail:** eva.irk@mail.ru, **SPIN-код:** 9470-6620, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8722-307>

Астафьев Виктор Александрович, доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологически и социально значимых инфекций Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, профессор кафедры эпидемиологии и микробиологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, **тел.:** +7 (3952) 20-76-36, **e-mail:** astaw48@mail.ru, **SPIN-код:** 6287-5118

Шугаева Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулеза Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования
Адрес: 664049, Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, **тел.:** +7 (3952) 46-53-26, **e-mail:** shugaeva_s@mail.ru, **SPIN-код:** 7832-3653

Александр Леонидович Гинцбург



10 ноября 2016 г. исполнилось 65 лет директору ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации академику РАН Александру Леонидовичу Гинцбургу.

Александр Леонидович родился в Москве. После школы он поступил на био-

лого-почвенный факультет МГУ на кафедру вирусологии, которую как раз тогда создавал выдающийся ученый-биохимик А.Н. Белозерский. После окончания университета А.Л. Гинцбург был рекомендован для прохождения аспирантуры в Институт молекулярной генетики, который был в то время центром молекулярно-генетических исследований в нашей стране. В течение 7 лет он работал в лаборатории Р.Б. Хесина, где еженедельно проходили семинары, на которые приглашались ведущие специалисты в различных областях стремительно развивающейся молекулярной биологии и молекулярной генетики. К моменту перехода в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи после защиты кандидатской диссертации стало совершенно ясно, что современная теоретическая и практическая медицина не может обойтись без молекулярного уровня исследований. Тот временной период ознаменовался созданием и внедрением в науку новых молекулярно-генетических и молекулярно-биологических технологий, которые наряду с триумфом информационных технологий могли позволить по-новому подойти к решению основных вопросов медицинской микробиологии: изучению механизма патогенеза заболеваний, обусловленных микроорганизмами, идентификации возбудителей, а также экологии и эволюции микроорганизмов.

В НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Александр Леонидович прошел все этапы своей научной карьеры. В 1982 г. был принят на должность старшего научного сотрудника в лабораторию генетики плазмид, после блестящей защиты докторской диссертации в 1989 г. возглавил вновь организованную лабораторию генной инженерии патогенных микроорганизмов. В 1995 г. был назначен на должность заместителя директора института по научной работе. На протяжении двух лет временно исполнял обязанности директора института. В 1999 г. назначен директором Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. В 2000 г. возглавил кафедру инфектологии медико-профилактического факультета послевузовского профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. В 2004 г. был избран действительным членом РАМН, с 2006 по 2010 г. был вице-президентом РАМН. В октябре 2014 г. после объединения НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Александр Леонидович возглавил Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени академика Н.Ф. Гамалеи.

Тематика лаборатории, которая была создана в институте в 1989 г. после блестящей защиты А.Л. Гинцбургом докторской диссертации, с момента ее создания совме-

шала как чисто фундаментальные, так и практические задачи. Начиная с 1990 г. сотрудники лаборатории одними из первых в нашей стране приступили к созданию диагностических тест-систем для идентификации возбудителей инфекционных заболеваний на основе полимеразной цепной реакции. Фундаментальной проблемой, которой занят коллектив лаборатории в настоящее время, является изучение одного из основных механизмов длительной персистенции патогенных бактерий и хронизации инфекционного процесса — способности патогенных бактерий к существованию в организме инфицированного человека в виде биопленок, в составе которых патогенные бактерии защищены от факторов иммунной защиты организма и от антибиотиков. Эти фундаментальные исследования, поддерживаемые в течение многих лет грантами Российского фонда фундаментальных исследований, могут способствовать разработке новых подходов к терапии хронических инфекционных заболеваний, основанных на создании антипатогенных препаратов, которые, в отличие от антимикробных, вызывающих гибель или подавление роста бактерий, обладали бы способностью понижать или блокировать вирулентность бактерий, в результате чего с инфекцией могла бы справиться иммунная система организма.

В настоящее время А.Л. Гинцбург — один из ведущих специалистов в области молекулярной биологии и генетики патогенных микроорганизмов, автор более чем 250 работ, в том числе 2 монографий (Эпидемиологические аспекты экологии бактерий, написанной в соавторстве с В.Ю. Литвиным, В.И. Пушкарёвой, Ю.М. Романовой, Б.В. Боевым, 1997; Механизмы выживания бактерий, написанной в соавторстве с О.В. Бухариным, Ю.М. Романовой, Г.И. Эль-Регистан, 2005). Ученый имеет 15 авторских свидетельств на изобретения.

Основными направлениями научных исследований института, курируемых А.Л. Гинцбургом, являются:

- молекулярные механизмы взаимодействия патогенных бактерий и человеческого организма;
- механизмы формирования эпидемиологически значимых штаммов, выделенных как из природных очагов, так и при вспышках госпитальных инфекций на основе изучения возбудителей инфекционных заболеваний с помощью современных геномных технологий;
- создание диагностических тест-систем для идентификации возбудителей инфекционных заболеваний на основе полимеразной цепной реакции;
- создание концепции покоящегося (некультивируемого) состояния патогенных бактерий, позволяющего возбудителям особо опасных инфекций формировать эндемичные природные очаги;
- обоснование необходимости молекулярно-генетического мониторинга за возбудителями особо опасных инфекционных заболеваний;
- изучение двух основных механизмов длительной персистенции патогенных бактерий и хронизации инфекционного процесса: модуляция патогенными бактериями сигнальных процессов эукариотических клеток хозяина (антиапоптотическая активность бактерий) и способность бактерий к образованию биопленок;
- разработка новых подходов к терапии хронических инфекционных заболеваний, основанных на создании антипатогенных препаратов, обладающих спо-

способностью понижать или блокировать вирулентность бактерий.

Основным направлением фундаментальных и прикладных исследований Центра после объединения институтов являются проблемы вакцинологии. В настоящее время ведутся интенсивные работы, связанные с использованием наноматериалов и нанотехнологий для создания нового поколения иммунобиологических препаратов (вакцины, адьюванты, диагностикумы и др.). В частности, показано, что использование наночастиц и наноматериалов в медицинских исследованиях позволяет существенным образом модернизировать производство иммунобиологических препаратов и повысить их эффективность. Особого внимания заслуживают кандидатные нановакцины, способные одновременно активировать врожденный и адаптивный иммунитет хозяина, что позволяет эффективно задействовать защитные системы организма. В отличие от большинства традиционных вакцин, содержащих огромное количество балластных и вредных компонентов, разрабатываемые нановакцины представляют собой комплексную наночастицу, содержащую только вакцинозначимые элементы. Эти препараты будут свободны от балластных компонентов, вызывающих побочные реакции у вакцинируемых людей. Такие вакцины могут использоваться не только в превентивных, но и в терапевтических целях для лечения ряда аутоиммунных, аллергических и соматических заболеваний.

Под руководством А.Л. Гинцбурга была разработана и внедрена в медицинскую практику отечественная вакцина Гам-Эвак Комби против лихорадки Эбола. Действующим началом вакцины являются два различных типа носителей (вирусных векторов) — рекомбинантный вирус везикулярного стоматита (VSV-GP) и рекомбинантный аденовирус человека 5-го типа (Ad5-GP), экспрессирующих протективный антиген GP вируса Эбола. Ключевым моментом, обуславливающим высокую иммуногенность и защитные свойства вакцины (в условиях экспериментального заражения приматов показана 100% протективность препарата), стала реализация идеи о необходимости проведения гетерологичной прайм-буст иммунизации. Показано, что только при таком режиме вакцинации, когда для праймирования иммунитета используется первый тип вектора — VSV-GP, а для бустирования — второй вектор — Ad5-GP, формируется длительный защитный иммунитет против лихорадки Эбола, при этом практически нивелируется иммунный ответ на сами векторы.

Результаты руководимых А.Л. Гинцбургом исследований были отмечены премиями и правительственными наградами. В 2000 г. за цикл работ «Некультивируемые формы патогенных бактерий: механизмы индукции и эпидемиологическое значение» Александр Леонидович награжден Дипломом премии имени Н.Ф. Гамалеи РАМН, в 2004 г. — Дипломом премии имени В.Д. Тимкова в области микробиологии, иммунологии и вирусологии за цикл научных работ «Механизмы персистенции микоплазм».

Большое внимание в своей научной работе А.Л. Гинцбург уделяет прикладным аспектам медицинской науки. В 2003 г. в составе творческого коллектива ему была присуждена Премия Правительства РФ в области науки и техники за разработку технологии, организацию промышленного выпуска и внедрение в медицинскую практику готовых лекарственных форм нового отечественного препарата Циклоферон. В 2004 г. от Научного

совета Союза ученых естественных и общественных наук Европейской комиссии по премированию за особые заслуги в профессиональной и социальной медицине Александр Леонидович награжден медалью П. Эрлиха. В 2007 г. был награжден Почетной грамотой РАМН за плодотворный труд по развитию медицинской науки и здравоохранения.

Сфера педагогической деятельности А.Л. Гинцбурга включает подготовку как молодых ученых, так и квалифицированных кадров практической бактериологии. Под его руководством подготовлены и защищены 10 кандидатских и 4 докторские диссертации. Он является руководителем Ведущей научной школы, поддерживаемой грантом Президента РФ, проводящей исследования по проблеме «Молекулярные механизмы хронизации инфекционного процесса». На кафедре инфектологии и вирусологии, возглавляемой ученым, которая работает на базе института, практическим врачам и врачам-бактериологам читается курс лекций и проводятся практические занятия по современным проблемам и методам диагностики в бактериологии. Под редакцией А.Л. Гинцбурга выпущено учебно-методическое пособие для врачей-бактериологов «Применение ПЦР в бактериологии» (2006). Функционирование кафедры на базе института и интеграция ведущего научного центра страны в систему последипломного профессионального образования позволяют оперативно включать последние научные достижения в области микробиологии, эпидемиологии, вирусологии, биотехнологии и инфекционной иммунологии в программу подготовки и переподготовки профессиональных кадров врачей-бактериологов; использовать богатый методический потенциал института, результаты приоритетных фундаментальных исследований в области традиционной и молекулярной диагностики возбудителей инфекционных заболеваний при организации учебного процесса, проведении практических занятий.

Научно-практическая и педагогическая деятельность Александра Леонидовича сочетается с большой общественной работой. Академик А.Л. Гинцбург возглавляет Ученый свет института и является председателем Специализированного совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальностям «микробиология» и «иммунология и аллергология». Он является членом редколлегии ведущих российских журналов по медицинской микробиологии (Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, Молекулярная генетика, микробиология и вирусология). Он член Президиума Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, председатель Научного совета по микробиологии Российской академии медицинских наук.

Будучи истинно «человеком науки», Александр Леонидович Гинцбург является прекрасным организатором и руководителем такого разнопланового коллектива, как коллектив ФГБУ «ФНИЦЭМ имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», пользуется заслуженным уважением всех его сотрудников.

Редколлегия журнала «Вестник РАМН», ученики, друзья и коллеги Центра сердечно поздравляют Александра Леонидовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, дальнейших творческих успехов, неиссякаемой творческой энергии, благополучия и всего самого наилучшего!

Феликс Иванович Ершов



10 декабря 2016 г. отметил 85-летний юбилей руководитель отдела интерферонов и лаборатории интерфероногенеза ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ академик РАН, профессор Феликс Иванович Ершов.

В 1956 г. Феликс Иванович окончил с отличием 2-й Московский медицинский институт (ныне Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова) и был направлен в аспирантуру при кафедре микробиологии. В 1959 г. досрочно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Биологическая характеристика и классификация дизентерийных бактериофагов Ньюкасл» (руководитель — академик АМН СССР В.Д. Тимаков). В 1959—1962 г. работал в Центральной научно-исследовательской лаборатории 2-го МГМИ, затем перешел в Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР, где работал вначале старшим научным сотрудником, затем заведующим лабораторией онтогенеза вирусов и отделом репродукции вирусов. В 1966 г. защитил докторскую диссертацию «Закономерности репродукции РНК-содержащих вирусов» (научный консультант — академик РАМН В.М. Жданов). В 1970 г. Ф.И. Ершову было присвоено ученое звание профессора по специальности «вирусология». В 1988 г. Ф.И. Ершов был избран членом-корреспондентом, в 1999 — действительным членом Российской академии медицинских наук, а с 2014 г. он академик Российской академии наук.

Вся научная деятельность Феликса Ивановича посвящена фундаментальным исследованиям молекулярной биологии арбовирусов: им определены физико-химические параметры и особенности биосинтеза макромолекул этой группы вирусов, обнаружена возможность синтеза РНК и белков вирусов на субклеточных структурах, установлена возможность репликации гибридных инфекционных вирусных РНК в изолированных митохондриях и открыто явление формирования инфекционных РНК-комплексов, названных псевдовирусами (в 1969 г. это явление зарегистрировано как открытие в Государственном реестре изобретений и открытий).

В 1960 г. Ф.И. Ершов с сотрудниками одним из первых в СССР приступил к изучению вновь открытой системы противовирусных белков — интерферонов. Исследования были посвящены расшифровке закономерностей индукции, продукции и действия интерферонов, получению и трансляции информационных РНК-интерферонов и разработке новых методов их супериндукции. Эти работы обогатили медицинскую науку новыми оригинальными данными о системе интерферона и показали ее важнейшую роль в естественной (врожденной) резистентности организма. Впервые были разработаны методы отбора (скрининга) и оценки индукторов интерферона, которые легли в основу создания ряда новых отечественных профилактических и лечебных препаратов, нашедших широкое клиническое

применение при вирусных гепатитах, герпетических поражениях, энцефалитах, гриппе, ОРЗ и других заболеваниях. Впервые была предложена оригинальная классификация индукторов интерферона, экспериментально доказан широкий спектр их противовирусных и иммуностимулирующих эффектов; была доказана возможность преодоления состояния гипореактивности (рефрактерности) к повторной индукции интерферона, разработаны оптимальные дозы и схемы клинического использования этих препаратов и сделан вывод о возможности и перспективности комбинированного применения индукторов интерферона с химиопрепаратами, вакцинами и иммуномодуляторами. В 80-х гг. XX века Ф.И. Ершовым и его школой разработан комплекс методов определения интерфероновидного статуса человека, что позволило научно обосновать показания и контролировать эффективность клинического использования интерферона и его индукторов. Информативная ценность определения интерфероновидного статуса была подтверждена в дальнейшем при различных онкологических, аллергических и вирусных заболеваниях, а также при обследовании спортсменов и космонавтов.

Ф.И. Ершовым опубликовано более 500 статей в отечественных и зарубежных журналах и 25 монографий. Им получено более 30 авторских свидетельств на изобретения и 14 патентов Российской Федерации. Под его руководством и при консультировании выполнены 19 докторских и 50 кандидатских диссертаций.

В 1984 г. за цикл исследований «Разработка и внедрение в практику комплекса средств и методов лечения и профилактики герпесвирусных заболеваний» Феликсу Ивановичу присуждена премия Совета Министров СССР. В последующие годы он стал лауреатом еще двух премий Правительства РФ за циклы научных исследований «Разработка технологии получения субстанции интерферона альфа-2 человеческого рекомбинантного, готовых лекарственных средств на его основе и внедрение их в медицинскую практику» (2000) и «Разработка, организация промышленного производства и внедрение в практику здравоохранения Российской Федерации, стран СНГ и Юго-Восточной Азии российского оригинального лекарственного препарата цитофлавин» (2010). Феликс Иванович — лауреат премий РАМН имени акад. Н.Ф. Гамалеи и В.Д. Тимакова. Награжден орденом «Знак почта», медалями и грамотами РАМН.

Ф.И. Ершов — член Всероссийских научных обществ микробиологов и вирусологов, член Международного комитета российского отделения Ассоциации исследователей интерферона и цитокинов (ISICR); член редколлегий журналов «Вопросы вирусологии», «Новые лекарства», «Цитокины и воспаление», Acta Virologica, Materia Medica и др. Долгие годы Феликс Иванович руководил специализированной комиссией по противовирусным препаратам Фармакологического комитета Минздрава России.

Редколлегия журнала «Вестник Российской академии медицинских наук», Бюро Отделения медицинских наук Российской академии наук, друзья, коллеги и ученики сердечно поздравляют Феликса Ивановича со славным юбилеем, желают ему отличного здоровья, неиссякаемой бодрости и творческой активности, новых идей, успехов в трудовой деятельности!

Вячеслав Васильевич Шкарин



9 декабря 2016 г. исполнилось 80 лет со дня рождения и 50 лет научной деятельности члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой эпидемиологии, президента ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России профессора Вячеслава Васильевича Шкарина.

В 1960 г. В.В. Шкарин окончил санитарно-гигиенический факультет Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова. После окончания вуза работал в практическом здравоохранении на различных руководящих должностях и совмещал работу с учебой в аспирантуре Всесоюзного научно-исследовательского института организации здравоохранения; в 1968 г. защитил кандидатскую диссертацию, а в 1975 г. — докторскую по вопросам эпидемиологии токсоплазмоза. Ученое звание профессора ему было присвоено в 1991 г.

Важным этапом в практической и научной деятельности Вячеслава Васильевича была работа в Алжирской народной демократической республике в качестве руководителя санитарно-эпидемиологической службы Департамента здравоохранения г. Оран (1973–1976) и руководителя контракта советских врачей и микробиологов, а также советника Министра здравоохранения Алжира (1980–1983). Педагогическую деятельность в высшем профессиональном образовании В.В. Шкарин начал в 1985 г. в должности профессора кафедры медицинской подготовки института в Туле.

В 1987 г. В.В. Шкарин был избран ректором Нижегородского государственного медицинского института впервые среди медицинских вузов России на альтернативной основе, в дальнейшем трижды переизбирался коллективом, а с 2007 г. по настоящее время является президентом академии. С 1988 г. Вячеслав Васильевич заведует кафедрой эпидемиологии. Ученый внес существенный вклад в развитие вуза, способствовал эффективному управлению академией, совершенствованию учебной, научной, воспитательной, организационной работы коллектива. Он создал нижегородскую научную эпидемиологическую школу, которая уже внесла значительный вклад в отечественную эпидемиологию и в настоящее время с успехом работает над решением различных научных проблем на российском и международном уровнях и педагогических задач по развитию эпидемиологии и подготовке медицинских и научно-педагогических кадров. Основные направления научной деятельности В.В. Шкарина и его учеников включают в себя теоретические вопросы эпидемиологии, госпитальную эпидемиологию, проблемы дезинфекции и устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам, эпидемиологию и профилактику различных инфекционных и паразитарных болезней, разработку и испытание новых технологий борьбы с инфекциями.

В.В. Шкарин — автор концепции развития и структуры современной эпидемиологии, интеграции и дифференциации в эпидемиологии, систематизации и научно-теоретического обобщения по новым инфекциям, терминологическим аспектам эпидемиологии. Издал словарь «Термины и определения в эпидемиологии» (2010, 2015). Он автор концепции многоуровневой системы эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями в составе разработчиков «Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (утверждена в 2011 г.), участвует в разработке основных положений и критериев эпидемиологической безопасности медицинской помощи.

Под руководством В.В. Шкарина ведутся фундаментальные и прикладные исследования по устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам: определение распространенности устойчивости и ее характеристик, классификация, механизмы и условия формирования, организация мониторинга. Вячеславом Васильевичем и его учениками выявлены закономерности формирования индуцированной устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам, получен Диплом на открытие (2015).

Разработки юбиляра были удостоены 4 золотых медалей Салона инноваций и изобретений в Женеве (2009, 2000, 2011, 2012), серебряной медали Международного салона изобретений «Эврика» (2009), золотой медали Московского салона «Архимед» (2008); он четырежды лауреат премии Нижнего Новгорода в области «Высшая школа», «Наука», «Медицина» и почетный член Научного общества эпидемиологов и микробиологов Республики Молдовы; награжден золотой медалью Международной академии авторов научных открытий и изобретений «Заслуженный изобретатель Отечества» (2012), Европейской академией естественных наук Ганновера награжден медалью Роберта Коха (2014).

В настоящее время В.В. Шкарин — главный редактор рецензируемого журнала «Медицинский альманах», член Экспертного совета УМО по УГСН 32.00.00 «Науки о здоровье и профилактическая медицина», заместитель председателя Проблемной комиссии № 54.03 «Дезинфектология» Научного совета по эпидемиологии, паразитарным и инфекционным заболеваниям ОМедН РАН, член профильной комиссии по эпидемиологии Минздрава России, учредитель и член Правления некоммерческого партнерства «Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (НП «НАСКИ»), член редакционных советов и редколлегий ведущих российских журналов по эпидемиологии, член Координационного совета по патриотическому воспитанию граждан в Нижегородской области, член Комиссии по присуждению премии города Нижнего Новгорода, председатель Координационно-методического совета НИИ профилактической медицины. Много лет являлся председателем Диссертационного совета Академии (1988–2015). Вячеслав Васильевич читает лекции по дисциплинам «общая эпидемиология», «эпидемиология инфекционных болезней» на кафедре эпидемиологии и кафедре профилактической медицины факультета повышения квалификации врачей Ни-

жегородской государственной медицинской академии для микробиологов, дезинфекционистов, главных врачей Роспотребнадзора, педиатров и врачей, занимающихся инфекционной патологией, а также интернам и клиническим ординаторам всех факультетов академии. Длительное время был заместителем председателя Совета ректоров вузов Нижегородской области.

Деятельность В.В. Шкарина по взаимодействию с руководством Нижнего Новгорода и области, а также с медицинскими организациями и органами управления здравоохранения отмечена званием «Почетный гражданин Нижегородской области». Благодаря его усилиям медицинская академия стала не только центром подготовки врачей, но и методическим, консультативным, лечебно-диагностическим центром для здравоохранения Нижегородской области. Продолжается работа с лицейными классами при школах по подготовке будущих студентов, а целый ряд школ города получил статус школ-лицеев при НижГМА.

Отдельно следует остановиться на деятельности Вячеслава Васильевича в качестве представителя Минздрава России в Приволжском федеральном округе (с 2000 г. на протяжении ряда лет). Им осуществлялось содействие реализации государственной политики в области охраны здоровья населения, координации совместных усилий по осуществлению конституционных прав граждан на медицинскую помощь, повышению экономической устойчивости и эффективности деятельности учреждений здравоохранения и медицинской науки в пределах федерального округа. Впервые была сформирована структура

представительства Минздрава России в ПФО, создан Координационный совет по здравоохранению округа, путем коллективного обсуждения принимались решения по приоритетным проблемам развития отрасли, основным показателям здоровья населения и деятельности здравоохранения ПФО. Впервые была организована работа отделения Центральной аттестационной комиссии в ПФО. Вышел новый журнал «Здравоохранение Приволжского федерального округа», первым главным редактором которого был сам Вячеслав Васильевич. Благодаря взаимодействию с полномочным представителем Президента России в ПФО, с другими министерствами и ведомствами велась широкая работа с населением, рассматривались письма и обращения руководителей органов и учреждений здравоохранения, а также граждан ПФО.

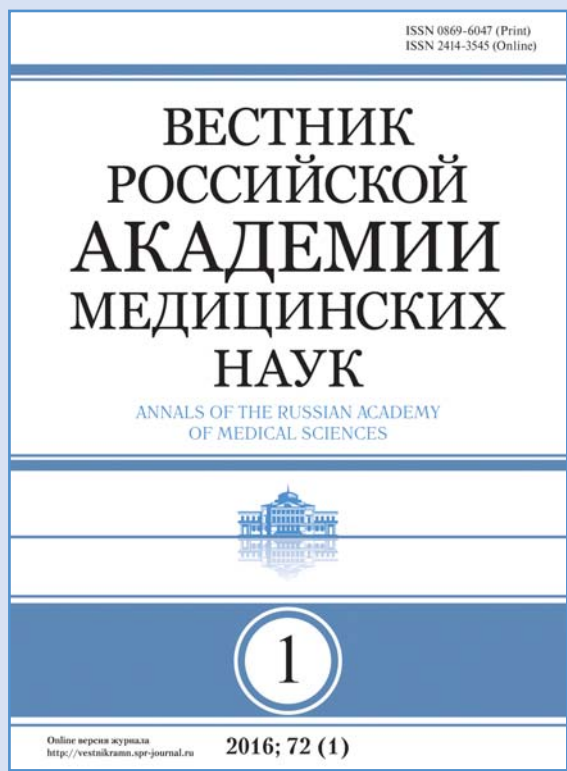
Вячеслав Васильевич — автор более 360 публикаций, в числе которых 10 монографий, 9 книг, учебник, 4 руководства для студентов и врачей, 56 учебных пособий, ряд научных статей, из которых половина опубликована в центральных журналах; он автор 8 патентов и 1 открытия. Им подготовлены 22 кандидата и 4 доктора медицинских наук.

Редколлегия журнала «Вестник РАМН», Бюро Отделения медицинских наук Российской академии наук, многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют глубокоуважаемого Вячеслава Васильевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, долгих лет активной жизни и новых творческих успехов на благо отечественной медицинской науки, здравоохранения и образования.

ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз
педиатров
России



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издаётся с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершённых клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PubMed, РИНЦ.

Подписка через Агентство «Роспечать»

Подписной индекс 71488

Оплата по квитанции через отделения Почты России.

Льготная редакционная подписка



Подписаться можно с любого номера — на полугодие или год.

Стоимость:

– полгода (3 номера) — 2 250 руб.,

– год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платёжную систему Яндекс.Деньги.

Электронная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

– полгода (3 номера) — 2 000 руб.,

– год (6 номеров) — 4 000 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платёжную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться
по тел. +7 (499) 132-72-04 или по электронной почте sales@nczd.ru
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.
Телефон/факс: +7 (499) 132-72-04



К 90-летию Союза педиатров России

XVIII СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ РОССИИ

«Актуальные проблемы педиатрии»

Москва, 17-19 февраля 2017 года

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Союз педиатров России
- Российская академия наук
- Европейская педиатрическая ассоциация EPA/UNEPSA
- Научный центр здоровья детей Минздрава России
- Департамент здравоохранения города Москвы
- Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
- Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России
- Российская академия педиатрии
- НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения города Москвы
- ООО «Новые информационные технологии»

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Председатель:

Скворцова Вероника Игоревна

Министр здравоохранения Российской Федерации

Сопредседатели:

Яковлева Татьяна Владимировна

заместитель Министра здравоохранения Российской Федерации

Байбарина Елена Николаевна

директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации

Баранов Александр Александрович

председатель Исполкома Союза педиатров России, директор Научного центра здоровья детей Минздрава России

ВРЕМЯ И МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ СЪЕЗДА

Научная часть Съезда:

17 – 19 февраля 2017 года, 9:00 - 18:00

Москва, Краснопресненская набережная, 12
Центр международной торговли, 4-й подъезд

Церемония открытия Съезда:

17 февраля 2017 года* в 18:00

Москва, Краснопресненская набережная, 12
Центр международной торговли, 4-й подъезд

** Уважаемые коллеги! Обратите внимание: 17 февраля 2017 г. – это пятница!*

ОТКРЫТ ПРИЕМ ТЕЗИСОВ

Оплата тезисов

Тезисы, присланные до **20.12.2016 г.**, публикуются **бесплатно**. Для публикации тезисов, присланных после **20.12.2016 г.**, необходимо перевести сумму в размере **500 рублей** на расчетный счет Общественной организации «Союз педиатров России» или оплатить членский взнос, в который входит сбор за публикацию одного тезиса. Копия платежного поручения об оплате сбора за публикацию тезисов должна быть выслана по адресу Общественной организации «Союз педиатров России» с указанием на бланке платежного поручения фамилии первого автора и названия мероприятия. Оплаченные тезисы должны поступить в Оргкомитет не позднее **30.12.2016 г.** О регистрации тезисов в системе Вы получите автоматическое уведомление.

Требования к оформлению тезисов

Тексты тезисов принимаются **только в электронном виде следующими способами:**

- 1) через сайт Союза педиатров России: www.pediatr-russia.ru, раздел «Новости» – «XVIII Съезд педиатров России». Прямая ссылка на страницу: http://www.pediatr-russia.ru/spr_sezd2017.html
- 2) через сайт Научного центра здоровья детей Минздрава России: www.nczd.ru, раздел «Новости» – «XVIII Съезд педиатров России». Прямая ссылка на страницу: <http://www.nczd.ru/tezis.phtml>

Для передачи тезисов в Оргкомитет надо зайти на **любой** из указанных сайтов в соответствующий раздел или последовать по прямой ссылке, набрав ее в адресной строке Вашего браузера. После этого на открывшейся странице отправки тезисов выбрать нужное количество авторов и подтвердить кнопкой «Ок». Далее следует заполнить все необходимые разделы, строго следуя указаниям системы администрирования сайта. Особое внимание просим обратить на правильное заполнение полей с Вашей контактной информацией.

Не принимаются к рассмотрению работы, присланные по факсу, на дискете, а также отправленные позже установленного срока. Оргкомитет вправе отказать в публикации материалов, не соответствующих тематике Съезда, не получивших положительную рецензию научного комитета Съезда или имеющих рекламную направленность. **В таких случаях оплата за публикацию не возвращается.**

Подтверждение публикации тезисов высылается контактному лицу до **30.01.2017 г.**

Лучшие, по мнению научных консультантов, тезисы будут отмечены логотипом Союза педиатров России, а их авторы получат возможность представить свои работы на постерной сессии Съезда.

Работы, присланные до 20.12.2016 г., публикуются бесплатно (но не более 3-х работ одного автора).

E-mail: tezis@nczd.ru



ИНСТИНКТ МАТЕРИ,
ВАШИ ЗНАНИЯ И НАШ ОПЫТ
РАБОТАЯ ВМЕСТЕ ДЛЯ ЭКСПЕРТНОЙ ЗАБОТЫ

NUTRICIA
Neocate



30
ЛЕТ
ЭКСПЕРТИЗЫ

За 30 лет работы мы провели и опубликовали более 80 исследований, подтверждающих эффективность Неокейт, и стремимся предоставить нашу экспертизу для лучшей заботы о детях с аллергией к белкам коровьего молока.

Подробная информация на сайте: аллергиянамолоко.рф
Информация предназначена только для сотрудников здравоохранения

ООО «Нутриция Эдванс»:
Россия, 143421, Московская обл., Красногорский р-н,
26-й км а/д «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», стр. В.
Тел: +7 (495) 228-33-88.

ExpertCare