

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 1 2015

Симпозиум



ПЕДИАТРИЯ

- Препараты интерферона в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа
- Психозомоциональное состояние подростков с патологией репродуктивной системы
- Асфиксия недоношенного новорожденного
- Клещевой энцефалит
- Эпилепсия
- Гиперпролактинемия у детей и подростков
- Риск артериальной гипертензии у детей
- Комплексная терапия часто болеющих детей

Коллоквиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Тубулоинтерстициальное поражение почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом
- Диагностика синдрома «мегацистис» в первом триместре гестации
- Отдаленные осложнения ортотопической илеоцистопластики
- Расстройства мочеиспускания
- Прогрессирование хронической болезни почек у детей с рефлюкс-нефропатией

Актуальная тема

- Остеоартроз коленных суставов
- Управление нейрогенной дисфагией: использование загустителя жидкостей и пищи
- Закономерности системных метаболических расстройств при дородовом излитии околоплодных вод
- ОТС анальгетики-антипиретики для приема внутрь
- Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к ЭКО
- ВИЧ-инфекция и экстракорпоральное оплодотворение

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы по каталогам:

«Пресса России» 38300, «Почта России» 99479

в Новом
году!



2015

Medical Journal
Лечащий Врач
www.lvrach.ru

Январь					Февраль					Март					Апрель									
пн	5	12	19	26	пн	2	9	16	23	пн	2	9	16	23	30	пн	6	13	20	27				
вт	6	13	20	27	вт	3	10	17	24	вт	3	10	17	24	31	вт	7	14	21	28				
ср	7	14	21	28	ср	4	11	18	25	ср	4	11	18	25		ср	1	8	15	22	29			
чт	1	8	15	22	чт	5	12	19	26	чт	5	12	19	26		чт	2	9	16	23	30			
пт	2	9	16	23	пт	6	13	20	27	пт	6	13	20	27		пт	3	10	17	24				
сб	3	10	17	24	сб	7	14	21	28	сб	7	14	21	28		сб	4	11	18	25				
вс	4	11	18	25	вс	1	8	15	22	вс	1	8	15	22	29	вс	5	12	19	26				
Педиатрия Уронефрология					Кардиология Гастроэнтерология					Ангиология Гепатология					Эндокринология Гинекология					Аллергология Ревматология				
Май					Июнь					Июль					Август									
4	11	18	25		пн	1	8	15	22	29	пн	6	13	20	27	пн	3	10	17	24	31			
5	12	19	26		вт	2	9	16	23	30	вт	7	14	21	28	вт	4	11	18	25				
6	13	20	27		ср	3	10	17	24		ср	1	8	15	22	ср	5	12	19	26				
7	14	21	28		чт	4	11	18	25		чт	2	9	16	23	чт	6	13	20	27				
8	15	22	29		пт	5	12	19	26		пт	3	10	17	24	пт	7	14	21	28				
9	16	23	30		сб	6	13	20	27		сб	4	11	18	25	сб	1	8	15	22	29			
10	17	24	31		вс	7	14	21	28		вс	5	12	19	26	вс	2	9	16	23	30			
Психоневрология Дерматовенерология					Педиатрия Нутрициология					Кардиология Ангиология Ревматология					Гастроэнтерология Гепатология Проктология									
Сентябрь					Октябрь					Ноябрь					Декабрь									
пн	7	14	21	28	пн	5	12	19	26	пн	2	9	16	23	30	пн	7	14	21	28				
вт	1	8	15	22	вт	6	13	20	27	вт	3	10	17	24		вт	1	8	15	22	29			
ср	2	9	16	23	ср	7	14	21	28	ср	4	11	18	25		ср	2	9	16	23	30			
чт	3	10	17	24	чт	1	8	15	22	чт	5	12	19	26		чт	3	10	17	24	31			
пт	4	11	18	25	пт	2	9	16	23	пт	6	13	20	27		пт	4	11	18	25				
сб	5	12	19	26	сб	3	10	17	24	сб	7	14	21	28		сб	5	12	19	26				
вс	6	13	20	27	вс	4	11	18	25	вс	1	8	15	22	29	вс	6	13	20	27				
Уронефрология Педиатрия Неонатология					Бронхопульмонология Лор-заболевания Психоневрология					Дерматовенерология Инфекции Вакцинопрофилактика					Гинекология Эндокринология									

Новые возможности
лечения ОРВИ и гриппа

Эргоферон

Оказывает противовирусное,
противовоспалительное и антигистаминное действие
Сочетает преимущества этиотропной,
патогенетической и симптоматической терапии
Имеет широкий спектр противовирусной активности



ООО «НПФ «Матери Медика Холдинг»
Тел./факс (495) 684-43 33
Россия, 127473, г. Москва
3-ий Самотечный пер., дом 9
www.materiamedica.ru
Лицензия № 99-04-000422 от 10.12.07

Medical Journal Лечащий Врач

№1 январь 2015

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Ирина Ахметова, proektlv@osp.ru

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Андрей Данилов

КОРРЕКТОР

Наталья Данилова

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

Марина Чиркова

КОМПЬЮТЕРНАЯ ВЕРСТКА И ГРАФИКА

Оксана Шуранова

Тел.: (495) 619-1130, 725-4780

Факс: (495) 725-4783, E-mail: pract@osp.ru

<http://www.lvrach.ru>

МАРКЕТИНГ

Алина Иглина

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ

Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»

Россия, 127254, Москва, ул. Руставели,

д. 12а, стр. 2.

© 2015 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Государственном

комитете Российской Федерации по печати

25.12.97. Регистрационный номер 016432

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы по каталогам:

Почта России — 99479, Пресса России — 38300

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Тел.: (495) 725-4780/81/82

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

ООО «ОСП-Курьер», тел.: (495) 725-4785

Отпечатано в ООО «Богородский

полиграфический комбинат»

142400, Московская область, г. Ногинск,

ул. Индустриальная, д. 40б,

тел.: (495) 783-9366, (49651) 73179

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом материалов, опубликованных в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения «Издательства «Открытые Системы».

Иллюстрации — FotoLia.com.



ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Как часто в своей практике вы встречаетесь с нежелательными реакциями или потенциально опасными взаимодействиями лекарственных препаратов? И всегда ли находите возможность сообщить в Росздравнадзор о безопасности лекарственных средств? К сожалению, сегодня, как следует из письма Росздравнадзора по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, «сообщаемость о нежелательных реакциях в России ниже, чем в других экономически развитых странах. Во многом это связано с недостаточной осведомленностью специалистов здравоохранения о системе фармаконадзора, а также о способах оптимальной организации системы мониторинга безопасности лекарств в лечебных учреждениях». Более подробная информация по порядку информирования Росздравнадзора о выявленных нежелательных реакциях будет опубликована в следующем номере журнала, в феврале.

С уважением,
главный редактор
и руководитель проекта «Лечащий Врач»
Ирина Брониславовна Ахметова

Лечащий Врач

Medical Journal

Январь 2015, № 1

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты	5
Achievements, developments, facts	5
Препараты интерферона в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у новорожденных и детей первых месяцев жизни/	
A. В. Горелов, И. Л. Алимова, Т. И. Антонова, Л. В. Феклисова, Е. Е. Целипанова, Е. В. Михайлова, Н. М. Шведова, А. В. Романовская	7
Interferon preparations in therapy of acute respiratory viral infections and flu in newborns and infants/ A. V. Gorelov, I. L. Alimova, T. I. Antonova, L. V. Feklisova, E. E. Tselipanova, E. V. Mihailova, N. M. Shvedova, A. V. Romanovskaya	7
Психоэмоциональное состояние подростков с патологией репродуктивной системы/ Н. В. Болотова, О. Л. Коновалова	14
Psychoemotional condition of adolescents with pathology of reproductive system/ N. V. Bolotova, O. L. Konovalova	14
Влияние асфиксии на фибринолиз недоношенного новорожденного/ А. В. Катюхина	17
Effect of asphyxia on fibrinolysis of preterm infants/ A. V. Katyukhina	17
Клещевой энцефалит в клинической практике врача/ В. Г. Кузнецова, Е. И. Краснова, Н. Г. Патурина	20
Tick-borne encephalitis in clinical practice/ V. G. Kuznetsova, E. I. Krasnova, N. G. Paturina	20
Эпилепсия в детском возрасте (часть 4)/ В. М. Студеникин	24
Epilepsy in childhood (part 4)/ V. M. Studenikin	24
Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика, лечение/ В. В. Смирнов, А. И. Морозкина, М. Д. Утев	29
Hyperprolactinemia syndrome in children and adolescents: reasons, diagnostics, treatment/ V. V. Smirnov, A. I. Morozkina, M. D. Utev	29
Риск артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом в возрастном аспекте/ Н. В. Болотова, Н. В. Посохова, Е. Г. Дронова	32
The risk of hypertension in children with metabolic syndrome in the age aspect/ N. V. Bolotova, N. V. Posokhova, E. G. Dronova	32
Алгоритмы комплексной терапии часто болеющих детей/ Л. И. Васечкина, Е. К. Азарова, А. В. Акинфиев	35
Algorithms of complex therapy of recurrent respiratory infection children/ L. I. Vasechkina, E. K. Azarova, A. V. Akinfiev	35
Под стекло	40
Under the glass	40

Коллоквиум Colloquium



Актуальная тема Topical theme

Alma mater

Ранняя диагностика тубулоинтерстициального поражения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова	42
Early diagnostics of tubulointerstitial damage in children with vesicoureteric reflux/ I. V. Zorin, A. A. Vyalkova	42
Пренатальное консультирование детским урологом и тактика принятия решений при диагностике синдрома «мегацистис» в первом триместре гестации/ Л. А. Дерюгина, И. В. Горемыкин, Н. П. Ивченкова, Д. В. Рожкова, Т. В. Отпущенникова	48
Prenatal consulting by children's urologist and decision-making tactics in diagnostics of megacystis syndrome in the first term of gestation/ L. A. Deryugina, I. V. Goremykin, N. P. Ivchenkova, D. V. Rozhkova, T. V. Otpuschennikova	48
Отдаленные осложнения ортотопической илеоцистопластики (клинический случай)/ А. Н. Муравьев, А. А. Лебедев, А. Ф. Семченко, Н. В. Орлова	53
Long-term complications of orthotopic ileocystoplasty (case report)/ A. N. Muraviov, A. A. Lebedev, A. F. Semchenko, N. V. Orlova	53
Конституциональные и психологические параллели при расстройствах мочеиспускания в паре «мать и дитя»/ Т. В. Отпущенникова, И. В. Горемыкин, Л. А. Дерюгина	56
Constitutional and psychological parallels in urination disorders in the couple «mother and child»/ T. V. Otpuschennikova, I. V. Goremykin, L. A. Deryugina	56
Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей с рефлюкс-нефропатией/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова	59
Prophylaxis of progression of chronic renal disease in patients with reflux nephropathy/ I. V. Zorin, A. A. Vyalkova	59
Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике/ Л. И. Алексеева	64
Recommendations on observation of patients with knee-joint osteoarthritis in real clinical practice/ L. I. Alekseeva	64
Управление нейрогенной дисфагией: использование загустителя жидкостей и пищи (анализ двух клинических случаев)/ И. А. Авдюнина, Е. В. Селиверстова, В. В. Селиванов, А. А. Теленков	70
Management of neurogenic dysphagia: use of liquids and food thickener (analysis of two clinical cases)/ I. A. Avdyunina, E. V. Seliverstova, V. V. Selivanov, A. A. Telenkov	70
Закономерности системных метаболических расстройств при дородовом излитии околоплодных вод, их значение как объективных критериев возможности пролонгации беременности при указанной патологии/ Л. И. Дятлова, Н. П. Чеснокова, И. Е. Рогожина, Т. Н. Глухова	75
Laws of systemic metabolic disorders in prenatal rupture of membranes, their importance as an objective criteria of possibility of pregnancy prolongation in such pathology/ L. I. Dyatlova, N. P. Chesnokova, I. E. Rogozhina, T. N. Glukhova	75
ОТС анальгетики-антипиретики для приема внутрь: механизм действия и профиль безопасности/ Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич, С. В. Чаусова	79
OTC analgesics, antipyretics for ingestion: mechanism of action and safety profile/ Yu. B. Belousov, K. G. Gurevich, S. V. Chausova	79
Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению/ Е. Б. Рудакова, П. В. Давыдов, В. В. Давыдов	83
Diagnosis of endometrial pathology by preparation for IVF/ E. B. Rudakova, P. V. Davydov, V. V. Davydov	83
ВИЧ-инфекция и экстракорпоральное оплодотворение: проблема и пути решения/ В. Н. Кузьмин, М. А. Машина	87
HIV-infection and extracorporeal fertilization: the problem and the means of solution/ V. N. Kuzmin, M. A. Mashina	87
Последипломное образование	91
Postgraduate education	91
Предметный указатель за 2014 год	92
Subject heading 2014 year	92

Редакционный совет / Editorial board

- А. А. Баранов/ A. A. Baranov**, д. м. н., профессор, академик РАН и РАМН, кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии факультета ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Н. И. Брико/ N. I. Briko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- А. Л. Верткин/ A. L. Vertkin**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и внутренних болезней, МГМСУ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва
- В. Л. Голубев/ V. L. Golubev**, д. м. н., профессор, кафедра нервных болезней ФППО врачей, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Н. Денисов/ I. N. Denisov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- И. Я. Конь/ I. Ya. Kon'**, д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАМН, Москва
- Н. А. Коровина/ N. A. Korovina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РМАПО, Москва
- В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin**, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии, МГМСУ, Москва
- Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova**, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии ФППОВ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, НЦЗД РАМН, кафедра аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва
- Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, Институт ревматологии, Москва
- Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva**, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины, ОмГМА, Омск
- В. А. Петеркова/ V. A. Peterkova**, д. м. н., профессор, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАМН, Москва
- В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. Е. Ройтберг/ G. E. Roitberg**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра семейной медицины, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- Г. А. Самсыгина/ G. A. Samsygina**, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАМН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. П. Сметник/ V. P. Smetnik**, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва
- Г. И. Сторожаков/ G. I. Storozhakov**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра госпитальной терапии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва
- В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin**, д. м. н., профессор, академик РАЕ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва
- А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin**, д. м. н., профессор, академик РАМН, НИИ пульмонологии, Москва
- Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk**, д. м. н., профессор, академик РАМН, кафедра инфекционных болезней, МГМСУ, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

- М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov** (Москва)
- Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva** (Саратов)
- З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov** (Махачкала)
- С. В. Бельмер/ S. V. Belmer** (Москва)
- Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov** (Москва)
- Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova** (Саратов)
- Г. В. Волгина/ G. V. Volgina** (Москва)
- Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova** (Москва)
- Н. А. Геппе/ N. A. Geppe** (Москва)
- Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova** (Москва)
- С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin** (Москва)
- Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina** (Москва)
- С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko** (Москва)
- Е. Н. Климова/ E. N. Klimova** (Москва)
- Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova** (Новосибирск)
- Я. И. Левин/ Ya. I. Levin** (Москва)
- М. А. Ливзан/ M. A. Livzan** (Омск)
- Е. Ю. Майчук/ E. Yu. Maichuk** (Москва)
- Д. Ш. Мачарадзе/ D. Sh. Macharadze** (Москва)
- С. Н. Мехтеев/ S. N. Mekhteev** (С.-Петербург)
- Ю. Г. Мухина/ Yu. G. Mukhina** (Москва)
- Ч. Н. Мустафин/ Ch. N. Mustafin** (Москва)
- А. М. Мкртумян/ A. M. Mkrtumyan** (Москва)
- С. В. Недогода/ S. V. Nedogoda** (Волгоград)
- Г. А. Новик/ G. A. Novik** (С.-Петербург)
- В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina** (Москва)
- Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova** (Москва)
- А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov** (Москва)
- А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov** (Москва)
- В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov** (Москва)
- Ю. Л. Солдатский/ Yu. L. Soldatsky** (Москва)
- Т. В. Сологуб/ T. V. Sologub** (С.-Петербург)
- Г. Д. Тарасова/ G. D. Tarasova** (Москва)
- Л. Г. Турбина/ L. G. Turbina** (Москва)
- Н. В. Торопцова/ N. V. Toroptsova** (Москва)
- Е. Г. Филатова/ E. G. Filatova** (Москва)
- Н. В. Чичасова/ N. V. Chichasova** (Москва)
- М. Н. Шаров/ M. N. Sharov** (Москва)
- В. Ю. Шило/ V. Yu. Shilo** (Москва)
- А. М. Шилов/ A. M. Shilov** (Москва)
- Л. Д. Школьник/ L. D. Shkolnik** (Москва)
- П. Л. Щербаков/ P. L. Scherbakov** (Москва)
- Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina** (Москва)
- П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev** (Москва)

Уникальные операции по восстановлению слуха станут доступны россиянам

В Санкт-Петербурге успешно завершилась серия уникальных хирургических операций по восстановлению слуха при помощи стволомозговых имплантов. Это первые подобные операции на территории бывшего СССР, которые в перспективе станут доступными для широкого круга россиян благодаря инвестициям государства и высокой квалификации врачей.

Восстановление слуха при помощи стволомозговых имплантов — сложнейшая технология, разработанная австрийскими врачами. Ее основным отличием от «традиционной» кохлеарной имплантации является наличие электрода особого типа, который вживляется не в улитку, а непосредственно в ствол головного мозга. Уникальность операции еще и в том, что она позволяет вернуть слух пациентам, которым раньше нельзя было помочь. Немаловажен и тот факт, что потенциальными кандидатами на стволовую имплантацию являются дети, родившиеся с анатомическими аномалиями развития органа слуха. Для них подобные операции являются единственным шансом услышать звуки.

Эксперты отмечают, что помощь государства и квалификация российских специалистов позволяют в буквальном смысле «поставить на поток» такие сложные и нужные операции. МЗ РФ с недавних пор включило стволовую имплантацию в программу бесплатной высокотехнологичной медицинской помощи. «Подобная позиция государства в этом вопросе крайне важна, и это дает возможность развить слух абсолютно глухим детям и адаптировать их в нормальную социальную среду», — отмечает директор Научно-клинического центра отоларингологии ФМБА России, член Общественной палаты Российской Федерации Н. Дайхес. По мнению руководителя родительского объединения детей с нарушениями слуха «Я слышу мир» Елены Четыркиной, благодаря помощи государства, такие операции станут доступны широкому кругу людей. «Нельзя не сказать и о высоком уровне подготовки наших специалистов, как ЛОР-врачей, так и нейрохирургов, и возможностях наших медучреждений покупать дорогое и современное оборудование», — отметила она.

Эксперты также поясняют, что в России нашелся способ снизить стоимость подобных операций в России. По словам Е. Четыркиной, в частности, в Санкт-Петербурге разработан и используется отечественный речевой процессор, который подходит к кохлеарным и стволомозговым имплантам и не уступает по качеству зарубежным аналогам, но стоит значительно дешевле.

РНИМУ им Н. И. Пирогова включен в европейскую образовательную систему

Министерство здравоохранения и Министерство иностранных дел Российской Федерации провели Торжественное заседание, посвященное включению Российского национального исследовательского университета им Н. И. Пирогова в европейскую образовательную систему.

Открыл заседание ректор РНИМУ им. Н. И. Пирогова А. Г. Камкин. Он рассказал о том, какие трудности пришлось преодолеть на пути создания первого в России международного университета, о нынешнем этапе развития вуза и перспективных направлениях его международной деятельности. Андрей Глебович представил первых российских студентов, прошедших тест IMAT (International Medical Admission Test), присутствовавших на мероприятии. Они первыми начали обучение в РНИМУ им. Н. И. Пирогова по общеевропейской программе.

Около 30 университетов Европы принимают студентов по результатам IMAT. Теперь РНИМУ — в их числе. Тест был разработан в Кембриджском университете для отбора абитуриентов в медицинские университеты. Он выявляет знания абитуриентов по общим предметам: биологии, физике, химии, математике, содержит 23 вопроса на логику, формирующую клиническое мышление. Кроме того, тест дает возможность проверить абитуриентов на быстроту реакции и способность оценивать ситуацию. Всего в нем 60 вопросов, время сдачи экзамена

составляет 100 минут. Тест сдается два раза в год — в апреле и в сентябре, одновременно по всем университетам Европы, где используется подобная система отбора.

Наши студенты, присутствовавшие на мероприятии, сдали этот тест без общепринятой предварительной подготовки, — настолько высок уровень их знаний. Как было отмечено в выступлениях, российские абитуриенты заметно опередили в этом своих европейских коллег.

«Основная цель — соединить в образовательной системе вуза все лучшее, что имеет отечественная медицинская школа, и внедрить передовой зарубежный опыт, накопленный университетами Европы, — сказал А. Г. Камкин. — Теперь это стандартный европейский университет в России, вуз, который начинает готовить врачей и научных сотрудников высшего уровня, уровня XXI века. Сделать это стало возможным благодаря поддержке трех министерств Российской Федерации: здравоохранения, образования и иностранных дел, а также активного созидательного участия в процессе итальянской стороны, университетов Италии и Министерства образования Италии».

На базе РНИМУ создан медицинский кластер, один из двух, находящихся в ведении Министерства здравоохранения РФ. РНИМУ является партнером Сколково, совместно с которым ведет ряд уникальных инновационных разработок. В частности, уже создана система, позволяющая донести образовательную программу медицинского университета до любой точки мира, до любого человека, который хочет повысить свою квалификацию. Пользуясь системой, можно получать теоретическую часть знаний через дистанционную систему обучения на русском или английском языке.

«РНИМУ им. Н. И. Пирогова — единственный в нашей стране медицинский национальный исследовательский университет. Ведущий медицинский вуз страны, которому предначертано интенсивное развитие в качестве мощного международного научно-образовательного медицинского кластера», — так отзывалась о вузе, подчеркнув его особую роль в системе высшего образования, министр здравоохранения Российской Федерации В. И. Скворцова.

Каким должен быть роддом

Рождение ребенка — особый момент в жизни каждой семьи. Будущие родители тратят немало времени, выбирая роддом, в котором малыш появится на свет. Основными критериями выбора являются квалификация врачей, качество ухода, оснащение роддома современным медицинским оборудованием, комфорт в палатах, санитария и гигиена.

Роддома в районных центрах чаще всего сталкиваются с нехваткой койко-мест и срочной необходимостью ремонта и переоборудования. Иногда эту проблему удается решить благодаря содействию местных и региональных администраций. Так, например, случилось в ростовском роддоме № 2. В 2014 г. он открылся после капитального ремонта, проведенного в рамках региональных программ «Модернизация здравоохранения Ростовской области» и «Развитие здравоохранения в Ростове-на-Дону». Теперь здесь только двухместные палаты со всеми удобствами, а отделения оснащены современным медицинским оборудованием.

Согласно рекомендациям ВОЗ, оптимальная температура для детской комнаты — 18–22 °С. Если раньше поддерживать ее в палатах можно было только с помощью системы «форточка», то теперь на помощь приходит современная и совсем уже обычная техника. Сейчас в большинстве ремонтируемых или новых родильных домов сразу устанавливают системы регулирования отопления, чтобы поддерживать оптимальные температурные условия и снизить риск простудных заболеваний. Так, в недавно отремонтированном роддоме № 8 Челябинска средства, выделенные в рамках областной стратегии развития региона, потратили на полную замену инженерных коммуникаций. В том числе был установлен новый бойлер, а также современные тепловые пункты, которые подают тепло в зависимости от температуры воздуха на улице и к тому же дают неплохую экономию.

Зачастую в родильных домах, да и вообще в лечебных учреждениях России, существует проблема нехватки помещений для оборудования нескольких полноценных душевых комнат. Времена меняются, и женщинам, особенно беременным, не хочется отстаивать очередь в единственную на весь этаж ванную комнату. Поэтому когда речь заходит о ремонте, управление больниц старается увеличить хотя бы количество душевых кабинок. Рациональное решение с точки зрения санитарии, удобства и использования имеющегося пространства — душевые ограждения из ударопрочного закаленного стекла или сантехнического полистирола. Они не доходят до потолка, поэтому, в отличие от кабин, обеспечивают хорошую вентиляцию. Слив можно устроить прямо в полу либо установить поддоны.

К сожалению, далеко не в каждом роддоме переоборудование санузлов и душевых входит в число приоритетных задач. На первом месте в графе расходов обычно стоят медицинское оборудование и лекарства. Это действительно первостепенные вопросы, однако улучшение комфорта рожениц не менее актуально. И все же ситуация понемногу меняется, ремонтируются старые больницы и строятся новые. Так, в 2012 г. было завершено строительство перинатального центра «Мать и дитя» в подмосковном Лапине. Клиника оборудована по самым высоким современным стандартам и оснащена современным оборудованием. При проектировании этого медицинского центра были учтены все возможные пожелания рожениц, выби- рались не только качественные, но и эстетичные отделочные материалы.

Для перинатального центра «Мать и дитя» в Уфе в компании изготовили 100 дверей в нишу профильной серии SLIDE и 100 индивидуальных ограждений беспрофильной линейки серии LUX, которые органично впи- сались в интерьер палат клиники. Ограждения изготовлены из прозрач- ного 6- и 8-миллиметрового закаленного ударопрочного стекла, которое обеспечивает безопасность конструкции.

Комната грудного вскармливания открылась в Научном центре здоровья детей в Москве

Открыта первая в России комната для кормящих матерей: в специ- ально оборудованной для этого комнате в Научном центре здоровья де- тей (НЦЗД) женщины смогут уединиться, чтобы в тишине, спокойствии и без посторонних взглядов покормить ребенка. Комната обставлена удобными диванами, креслами, журнальными столиками и непрозрач- ными ширмами, а на стенде мамы найдут всю необходимую информа- цию о грудном вскармливании.

Открытие комнаты состоялось в рамках научно-практической конферен- ции по актуальным вопросам грудного вскармливания, прошедшей в НЦЗД. На мероприятии, которое посетили медицинские работники из лечебно- профилактических учреждений Москвы и Московской области, обсужда- лась важность активной поддержки грудного вскармливания в России: так, по данным правительства РФ, грудное молоко в России получает лишь 41% детей, а кормящие женщины нередко преждевременно отнимают младенца от груди, в том числе из-за банальной неосведомленности.

«Важно понимать, что грудное вскармливание — это залог здоро- вья детей в будущем, — сказал на открытии комнаты директор НЦЗД, академик РАН, доктор медицинских наук Александр Баранов. — Дети, получающие материнское молоко, намного лучше развиваются как фи- зически, так и интеллектуально, по сравнению со своими ровесниками на искусственном вскармливании. Грудное молоко наилучшим образом укрепляет иммунитет ребенка и помогает избежать таких распро- страненных проблем, как сезонные простуды и пищевая аллергия. Одна- ко, несмотря это, по статистике в России грудью кормят детей только 40% мам, а в Москве лишь 19%. Сегодня перед педиатрами стоит задача максимально информировать родителей о важности грудного вскармли- вания, чтобы исправить эту ситуацию».

Помимо повседневного использования, в комнате планируется ре- гулярно проводить образовательные лекции для беременных женщин и кормящих мам, в ходе которых будут выступать ведущие психологи, маммологи и эксперты по грудному вскармливанию НЦЗД.

Стартовала программа «Открытые ладошки» для социализации детей с ревматическими заболеваниями

11 ноября 2014 года в Морозовской детской городской клинической больнице г. Москвы стартовала благотворительная программа «Откры- тые ладошки» в поддержку детей с ревматическими заболеваниями, реализуемая фондом помощи детям с нарушениями иммунитета «Под- солнух».

Цель программы «Открытые ладошки» — социализация детей с рев- матическими заболеваниями, привлечение внимания общества к необ- ходимости решения важных задач детской ревматологии в России для внедрения практики ранней диагностики, раннего начала лечения, соз- дания комплексных программ реабилитации и социализации подрастаю- щего поколения с тяжелыми ревматическими заболеваниями, а также развития общественного диалога о проблемах, с которыми сталкивают- ся дети с ревматическими заболеваниями.

Благотворительная программа «Открытые ладошки» включает ком- плекс мероприятий в четырех направлениях: мастер-классы «творчество как лекарство», психологическое консультирование и помощь на базе больницы, интеллектуальное и физическое развитие вне больничных ста- ционаров. Программа будет проводиться в 2014–2015 гг. в трех городах России: Москве, Челябинске и Владивостоке.

«С целью совершенствования оказания медицинской помощи детям с аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями ревматологи- ческого генеза в апреле 2014 года по приказу Департамента здравооо- хранения Москвы на базе Морозовской больницы создан Городской центр детской ревматологии. Создание центра ревматологии в нашей больнице позволило оптимизировать и сделать удобной для профильных пациентов и членов их семей маршрутизацию для полного обследования и лечения в рамках одного многопрофильного стационара с обеспечением преем- ственности стационарной помощи, наблюдения в консультативном центре и медицинской реабилитации», — отметил И. Е. Колтунов, д.м.н., заслужен- ный врач РФ, главный врач Морозовской детской городской клинической больницы г. Москвы.

«Необходимо развивать взаимодействие со всеми заинтересован- ными сторонами для объединения усилий в оказании комплексной под- держки детям с ревматическими заболеваниями. В федеральных цен- трах России — в НИИ ревматологии, Научном центре здоровья детей, в детском ревматологическом отделении МГМУ им. И. М. Сеченова — на- коплен большой опыт диагностики и современного комплексного лече- ния детей с ревматическими заболеваниями, однако ранняя диагностика этой патологии у детей и контроль за их лечением в городе Москве были явно недостаточными. Московский центр для детей с ревматическими заболеваниями на базе Морозовской больницы создан в том числе для расширения возможностей ранней диагностики и своевременного нача- ла лечения, обеспечения доступа к инновационной терапии, повышения уровня информированности об иммуноопосредованных заболеваниях среди родителей, социализации детей с тяжелыми ревматическими заболеваниями. Мы уверены, что программа «Открытые ладошки», которая стартует в отделении кардиоревматологии и пульмонологии Морозовской больницы в Москве и будет проходить и в других городах России, внесет свой вклад в этот процесс», — добавила Е. С. Жолобова, д.м.н., профессор, руководитель Московского городского центра детской ревматологии на базе МГДБ № 1, профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

«На сегодняшний день ревматические заболевания — одна из основ- ных причин развития детской инвалидности. Только совместными уси- лиями мы сможем помочь детям с этими заболеваниями радоваться детству и расти активными членами общества. Социальная программа «Открытые ладошки» — отличное решение, направленное на оказание поддержки маленьким пациентам», — прокомментировал Э. Вонг, гене- ральный менеджер AbbVie в России, Украине и СНГ.

Препараты интерферона в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у новорожденных и детей первых месяцев жизни

А. В. Горелов*, доктор медицинских наук, профессор

И. Л. Алимова**, доктор медицинских наук, профессор

Л. В. Феклисова***, доктор медицинских наук, профессор

Е. Е. Целипанова***, кандидат медицинских наук

Е. В. Михайлова#, доктор медицинских наук, профессор

Н. М. Шведова#, кандидат медицинских наук

А. В. Романовская#, кандидат медицинских наук

Т. И. Антонова##, кандидат медицинских наук

* ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

** ГБОУ ВПО СГМА МЗ РФ, Смоленск

*** ГУЗ ДГКБ Св. Владимира, Москва

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

ГУЗ «Детская городская поликлиника № 35», Санкт-Петербург

Резюме. Приведены результаты сравнительного клинического исследования препаратов рекомбинантного человеческого интерферона α -2b в лекарственной форме суппозиториях при их применении в терапии острых респираторных вирусных инфекций у новорожденных детей и детей первых месяцев жизни.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, новорожденные, рекомбинантный человеческий интерферон α -2b, таурин, суппозитории.

Abstract. The results of comparative clinical research of recombinant α -2b human interferon preparations in drug formulation of suppositories, when being applied in the therapy of acute respiratory viral infections in newborns and infants, were given.

Keywords: flu, ARVI, the newborns, recombinant α -2b human interferon, taurine, suppositories.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — это обширная группа заболеваний, характеризующихся сходной клинической картиной. После перенесенных ОРВИ развивается типоспецифический и непродолжительный иммунитет, что обуславливает повторные случаи заболеваний, вызванных даже принадлежащими к той же таксономической группе вирусами [1]. Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблемам гриппа и ОРВИ, профилактика и лечение этих заболеваний остаются крайне сложной задачей и в настоящее время. Среди основных причин следует отметить этиологическую гетерогенность ОРВИ, высокую контагиозность возбудителей, а также изменчивость антигенных свойств вирусов (особенно гриппа), что делает создание средств профилактики и специфического лечения крайне затруднительным [2].

Особенно серьезной проблемой являются острые респираторные инфекции у детей первого года жизни в связи с высоким уровнем заболеваемости, повышенным риском

развития осложнений, а также значительным удельным весом этих инфекций в структуре летальных исходов у детей раннего возраста [3, 4].

Основными факторами, которые определяют тяжесть течения ОРВИ, являются индивидуальные и возрастные особенности детского организма, фоновые состояния (недоношенность, морфофункциональная незрелость, иммунодефицитные состояния, искусственное вскармливание и пр.), а также тип возбудителя. У детей первых лет жизни чаще, чем в других возрастных группах, отмечаются случаи более тяжелого течения респираторных инфекций, а также неблагоприятные исходы заболевания [5]. Стоит отметить, что максимальный показатель смертности от гриппа (35%) отмечается именно среди детей в возрасте до 2 лет [6]. Поэтому обсуждение вопросов рациональной терапии ОРВИ у детей раннего возраста представляется крайне актуальным.

Организм новорожденного ребенка наиболее подвержен действию различных инфекционных агентов в силу ряда факторов, среди которых превалирующее значение имеет физиологическая незрелость иммунной системы [4]. Первая неделя жизни ребенка представляет собой период радикальной функциональной, а в ряде случаев и анатоми-

ческой перестройки всех органов и систем [7]. Результатом происходящих изменений является адаптация организма новорожденного ребенка к внеутробной жизни. Роль иммунной системы в ранней постнатальной адаптации чрезвычайно важна. Моментальный переход от условий внутриутробного развития в условия крайне высокой антигенной нагрузки модифицирует все структуры иммунной системы. В результате одновременно происходят разнонаправленные процессы: становление адекватного иммунного ответа, формирование иммунологической памяти и поддержание иммунологической толерантности, сдерживание возможного развития гиперергических реакций и воспаления [8]. Особенности иммунитета в неонатальном периоде предохраняют ребенка от избыточных реакций в ответ на контакт с микроорганизмами окружающего мира, но одновременно делают его уязвимым в отношении срыва защитных реакций и развития инфекционных заболеваний.

Иммунная система новорожденных находится в состоянии физиологической депрессии и характеризуется незавершенным характером фагоцитоза, низким числом Пейеровых бляшек, сниженным процессом распознавания антигенов клетками главного комплекса гистосовместимости HLA I-го типа, сниженным количеством CD⁸⁻ и CD⁴⁺ лимфоцитов, отсутствием клеток памяти, преобладанием супрессорных реакций, преимущественным образованием Th2-клеток, недостаточностью реакции пути активации системы комплемента, недостаточным синтезом иммуноглобулинов, а также сниженной продукцией интерферона (ИФН) [9].

Слизистые респираторного тракта детей первых месяцев жизни практически лишены локальной защиты, так как секреторный иммуноглобулин А (sIgA) к моменту рождения не вырабатывается. Становление продукции sIgA у доношенных детей происходит лишь к 3-му месяцу жизни, однако она остается недостаточной вплоть до школьного возраста. Бактерицидная функция sIgA реализуется в присутствии лактоферрина, который оказывает бактериостатическое действие на многие инфекционные патогены. Слизистые оболочки кишечника детей раннего возраста способны вырабатывать лактоферрин лишь в очень низкой концентрации [10]. Активный гуморальный фактор защиты лизоцим, способный лизировать 75% видов микробов, в секретах новорожденного отсутствует, появляясь в незначительных количествах лишь к 2–3-недельному возрасту [9]. Для детей 3–6 месяцев жизни характерна утрата полученных от матери антител на фоне низкой продукции иммуноглобулинов М, А и отсутствия синтеза иммуноглобулинов G [11].

В период новорожденности (0–28 дней) в сыворотке крови циркулирует значительное количество «раннего» ИФН. «Ранние» ИФН отличаются по физико-химическим и, что особенно важно, биологическим свойствам от ИФН, синтезируемых клетками взрослого организма: они более гидрофобны, имеют сниженные противовирусные, антипролиферативные и иммуномодулирующие свойства. У новорожденных детей в становлении противoinфекционной защиты организма принимает участие только гамма-звено интерфероновой защиты, активность которой в ряде случаев значительно снижена, особенно у недоношенных детей. Уменьшение способности новорожденных к синтезу ИФН гамма обуславливает изменение показателей иммунорегуляторного индекса в сторону преобладания супрессорной активности Т-лимфоцитов и снижения киллерной активности клеток [4].

В связи с высокой восприимчивостью к инфекционным заболеваниям, несостоятельностью иммунной системы

и относительно малым выбором лекарственных средств, терапия у новорожденных и детей грудного возраста должна проводиться с высокой степенью осторожности, а используемые препараты должны обладать доказанной эффективностью и благоприятным профилем безопасности [4, 12, 13].

Решить проблему эффективного и безопасного лечения гриппа и ОРВИ у детей в периоде новорожденности и первых месяцев жизни возможно, используя препараты рекомбинантного ИФН альфа. ИФН альфа способен оказывать прямой противовирусный эффект, не обладающий специфичностью, то есть данный цитокин эффективен против респираторных вирусов любой этиологии [3, 14, 15]. Дополнительным терапевтическим действием ИФН альфа при различных инфекциях является его иммуномодулирующая активность, поскольку ИФН выступает в роли регуляторного цитокина и кооперирует работу иммунокомпетентных клеток. Оптимальной лекарственной формой для применения ИФН у детей являются суппозитории. Такая лекарственная форма обеспечивает возможность использования относительно низких доз ИФН и благодаря постепенному попаданию в системный кровоток не оказывает типичных для инъекционно вводимых препаратов ИФН нежелательных лекарственных реакций [14, 16]. Учитывая указанные ранее особенности функционирования иммунной системы детского организма в первые месяцы жизни, применение экзогенного ИФН альфа играет значимую роль в лечении инфекционных заболеваний у новорожденных и грудных детей [5, 15, 17].

ИФН альфа в лекарственной форме суппозитория положительно зарекомендовал себя при лечении вирусных и бактериальных инфекций у новорожденных: ОРВИ, сепсиса, пневмонии, специфических внутриутробных инфекций. Результаты проведенных клинических исследований и ретроспективный анализ клинического опыта применения показали взаимосвязь между факторами специфической, неспецифической и антиоксидантной защиты организма, корригируемой препаратами ИФН альфа [4].

Наиболее современным препаратом рекомбинантного человеческого интерферона α -2b (рчИФН- α -2b) является Генферон® лайт, который производится российской биотехнологической компанией «Биокад» (номер регистрационного удостоверения ЛСР-005614/09, дата регистрации — 13.07.2009). В состав препарата входит также аминокислота таурин, оказывающая положительное воздействие при воспалительных процессах. Таурин широко применяется при целом ряде заболеваний в виде офтальмологических капель, входит в состав растворов для парентерального питания у новорожденных детей. Таурин обладает антиоксидантным действием, непосредственно взаимодействуя с активными формами кислорода, избыточное накопление которых способствует развитию патологических процессов (воспаление, интоксикация и т. д.) [18]. В НИИ гриппа Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург) было проведено сравнительное исследование влияния ИФН в сочетании с различными антиоксидантами на течение острой экспериментальной инфекции, вызванной вирусом гриппа, *in vivo* [19]. Комбинации препаратов формировали исходя из следующих соотношений: рчИФН- α -2b + таурин в соотношении 125 000 МЕ: 5,0 мг, рчИФН- α -2b + аскорбиновая кислота + токоферола ацетат в соотношении 150 000 МЕ: 55 мг: 55 мг. По результатам исследования установлено, что наибольшей антиоксидантной активностью обладал таурин, а комбинация ИФН с таурином явля-



Генферон® лайт

Интерферон альфа-2b
Таурин

**Лечение вирусных инфекций
с первого дня жизни***



**НОВЫЙ
ДИЗАЙН**

суппозитории вагинальные и ректальные
125 000 ME и 250 000 ME



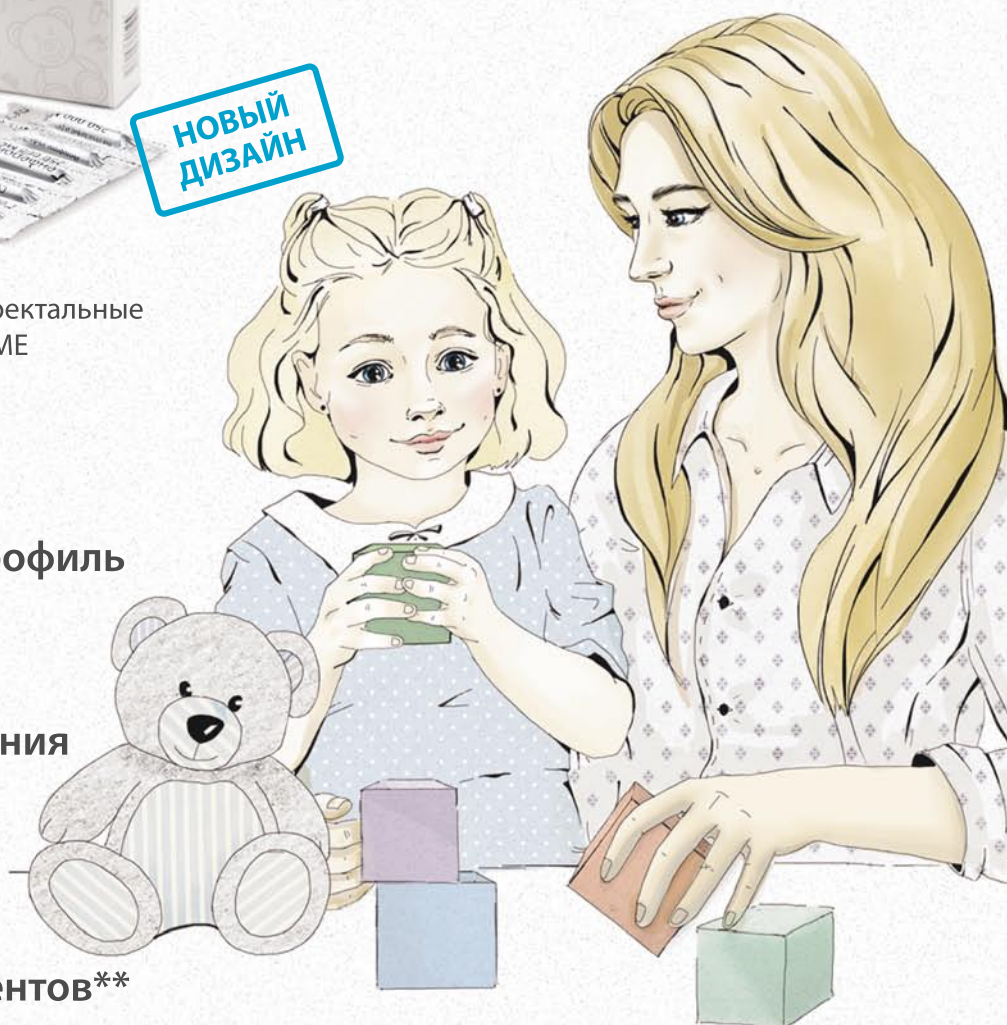
**Благоприятный профиль
безопасности**



**Удобство применения
у детей**



**Уникальная
комбинация
активных компонентов****



* У взрослых и детей старше 7 лет Генферон лайт применяют в дозировке 250000 ME интерферона альфа-2b на суппозиторий.
У детей до 7 лет безопасным является применение препарата в дозировке 125000 ME интерферона альфа-2b на суппозиторий

** Генферон лайт: Интерферон альфа-2b + Таурин

198515, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34, А
Телефон: +7 (812) 380 49 33



biocad@biocad.ru
www.biocad.ru



BIOCAD
Biopharmaceutical Company

лась наиболее эффективной в отношении экспериментальной гриппозной инфекции.

Терапия животных интерфероном в комбинации с таурином снижала показатели смертности на 43–46%. Использование токоферола в комбинации с аскорбиновой кислотой хотя и умеренно снижало смертность животных (на 14–23% в зависимости от дозы вируса), но не повышало эффективности интерферона при совместном применении. При использовании сочетания ИФН и аскорбиновой кислоты при введении мышам инфицирующей дозы вируса, равной 10 LD₅₀, продемонстрирован индекс защиты 23,1%, в то время как комбинация ИФН с таурином обуславливала 46,2%-ный индекс защиты. Также проводилось исследование противовирусной активности ИФН в комбинации с антиоксидантами *in vitro*. Кроме противовирусной активности ИФН в сочетании с антиоксидантами, в исследовании изучалась собственная противовирусная активность антиоксидантов и их дозозависимая цитотоксичность. К сравнению были представлены комбинации ИФН альфа в дозе 10000 МЕ с токоферолом, аскорбиновой кислотой, таурином и унитиолом. В результате исследования было установлено, что наибольшей противовирусной активностью обладала комбинация ИФН и таурина. Важным наблюдением стало то, что таурин проявлял собственную противовирусную активность и, в отличие от других антиоксидантов, даже в максимальных исследованных дозах (5000 мкг/мл) не оказывал цитотоксического действия на клеточную культуру [20].

На основании этих данных можно сделать вывод, что сочетание ИФН с таурином в одной лекарственной форме позволяет обеспечить более широкий спектр действия препарата и оказывать выраженное терапевтическое действие даже при более низких дозах ИФН.

Полученные данные представляются особенно актуальными, так как при выборе терапии у детей первого года жизни важно избежать полипрагмазии и учитывать степень лекарственной нагрузки.

С целью доказательства того, что комбинация таурина и ИФН позволяет снизить дозу последнего и добиться как минимум эквивалентной эффективности в терапии ОРВИ у новорожденных и детей первых месяцев жизни по сравнению с более высокой дозой препарата ИФН (150000 МЕ), в котором антиоксиданты представлены в качестве вспомогательных компонентов (аскорбиновая кислота и токоферол), проведено настоящее клиническое исследование. Исследование проводилось на основании разрешения Министерства здравоохранения № 137 от 13 июня 2012 г.

Материалы и методы исследования

Согласно протоколу клинического исследования, для достижения поставленной цели необходимый размер выборки составил 102 человека. В исследование включались дети в возрасте от 0 до 6 месяцев включительно с клинически установленным диагнозом ОРВИ, установленным на основании клинических данных, продолжительность катаральных явлений у которых на момент включения не превышала 48 часов.

До включения в исследование врач проводил подробную беседу с родителями (или с законными представителями ребенка) с детальным объяснением процедур исследования, его целей и задач, а также потенциальных рисков, после чего в случае принятия положительного решения родители подписывали информированное согласие.

В результате проведения рандомизации пациенты были разделены на две группы. Пациенты основной группы полу-

чали препарат Генферон® лайт в дозе 125000 МЕ + 5 мг ректально 2 раза в сутки в течение 5 дней параллельно симптоматической терапии. Симптоматическая терапия включала обильное теплое питье, аскорбиновую кислоту в возрастной дозировке, деконгестанты, жаропонижающие препараты (по показаниям). Допускалась антибактериальная терапия при наличии симптомов смешанной бактериально-вирусной инфекции. У пациентов группы сравнения применялись суппозитории, содержащие 150000 МЕ рчИФН α -2b, ректально 2 раза в сутки в течение 5 дней (также в сочетании с симптоматическим лечением и антибактериальной терапией при наличии соответствующих показаний).

До начала лечения и на 6–7 день у всех больных определялось наличие респираторных вирусов в мазке с носоглотки с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) (определялись антигены/генетический материал вируса гриппа А, вируса гриппа В, аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа 1-го, 2-го и 3-го типов, риновируса, метапневмовируса). Также проводился клинический анализ крови, тщательный общий осмотр, оценка состояния верхних дыхательных путей, регистрировались случаи развития осложнений и нежелательных явлений.

На протяжении всего периода лечения (5 дней) проводилось заполнение мультипараметрической таблицы, которая отражала выраженность основных симптомов ОРВИ (лихорадка, интоксикация, катаральные изменения со стороны респираторного тракта). На 30-й день врач устанавливал телефонный контакт с родителями ребенка с целью выявления повторных эпизодов ОРВИ, случаев возникновения иных заболеваний и нежелательных явлений.

Обязательному анализу подлежали все случаи нежелательных явлений, наблюдаемые у больных, вне зависимости от наличия/отсутствия связи с исследуемой терапией. Тщательная оценка безопасности осуществлялась у всех пациентов, получивших хотя бы одно введение исследуемого препарата или препарата сравнения.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программного обеспечения Statistica 10.0.

Величины показателей представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения или медианы и интерквартильного размаха в зависимости от типа распределения данных. Сравнение двух групп по количественному признаку в случае нормального распределения признака осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента. В случае распределения признака, отличающегося от нормального, сравнение в группах осуществлялось с использованием критерия Манна–Уитни. Сравнение групп по качественному бинарному признаку (анализ частот) проводилось с помощью точного критерия Фишера. При интерпретации результатов использовались стандартные методы сравнительного анализа и описательной статистики. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

В общей сложности в исследование было включено 103 пациента в возрасте от 0 до 6 месяцев включительно. В основную группу включены 52 пациента (31 мальчик, 21 девочка), в группу сравнения 51 пациент (26 мальчиков, 25 девочек). 1 пациент основной группы был исключен из анализа эффективности в связи с нарушением комплаентности. Таким образом, в анализ безопасности вошло 103 пациента, в анализ эффективности 102 пациента.

Медианы возраста больных основной группы составили 4,14 [2,10–6,10] месяца, группы сравнения — 4,15 [2,24–5,21] месяца ($p > 0,05$). По данным акушерско-гинекологического анамнеза матерей пациентов из группы препарата Генферон® лайт медиана возраста матери на момент родов составила 28 [24,00–33,00] лет, в группе препарата сравнения — 28,00 [24,00–31,00] лет ($p > 0,05$).

У пациентов из основной группы состояние при рождении определялось как удовлетворительное в 47 (92,16%) случаях, средней тяжести в 3 (5,88%) случаях, тяжелое у одного (1,96%) пациента. У пациентов из группы сравнения состояние при рождении определялось как удовлетворительное в 46 (90,20%) случаях, средней тяжести в 4 (7,84%) случаях, тяжелое состояние при рождении зарегистрировано у одного (1,96%) пациента ($p > 0,05$).

В группе препарата Генферон® лайт было 3 (5,88%) пациента, которые родились раньше положенного срока, в группе сравнения было 2 (3,92%) недоношенных ребенка ($p > 0,05$).

Сопутствующая патология

К наиболее распространенным (выявлены более чем у 4 человек) сопутствующим заболеваниями относились синдром мышечной дистонии, синдром нервно-рефлекторной возбудимости, перинатальное поражение ЦНС. Частота встречаемости отдельных сопутствующих заболеваний в обеих группах была сопоставимой ($p > 0,05$). Аллергии на лекарственные средства не отмечалось в анамнезе ни у одного пациента из двух групп исследуемых препаратов. У 4 (7,84%) детей из группы Генферон® лайт и у 4 (7,84%) пациентов из группы препарата сравнения имелась пищевая аллергия в анамнезе ($p > 0,05$).

Клиническая характеристика больных при включении в исследование

Длительность симптомов ОРВИ у всех пациентов на момент включения не превышала 48 часов. Клиническая картина ОРВИ была представлена классическими симптомами: интоксикацией (вялость, снижение аппетита, сонливость), лихорадкой, катаральными изменениями со стороны носо- и ротоглотки (ринит, фарингит и т. п.).

Сравнительная оценка клинических признаков ОРВИ не выявила достоверных различий по частоте встречае-

Таблица
Клиническая характеристика больных, включенных в анализ эффективности, в день скрининг-визита, по группам

Показатель	Группа		Значение p^*
	Группа 1: Генферон® Лайт (n = 51)	Группа 2: Препарат рЧИФН-α-2b (n = 51)	
Лихорадка	51 (100%)	51 (100%)	1,00
Интоксикация	51 (100%)	51 (100%)	1,00
Заложенность носа	50 (98,04%)	47 (92,16%)	0,36
Гиперемия ротоглотки	46 (90,20%)	47 (92,16%)	0,99
Кашель	32 (62,75%)	28 (54,90%)	0,41
Отечность миндалин	13 (25,49%)	14 (27,45%)	1,00
Дыхание			
• пуэрильное	23 (45,10%)	33 (64,71%)	0,07
• жесткое	28 (54,90%)	18 (35,29%)	0,07
Хрипы	5 (9,80%)	5 (9,80%)	1,00
Дыхательная недостаточность	1 (1,96%)	2 (3,92%)	1,00

Примечание. * Двусторонний точный критерий Фишера.

мости тех или иных симптомов исследования на момент включения у пациентов основной группы и группы сравнения (табл.).

Сроки купирования отдельных симптомов ОРВИ в группах Лихорадка

На момент включения пациентов в исследование лихорадочный синдром наблюдался в 100% случаев как в основной группе, так и в группе сравнения.

Длительность лихорадочного синдрома в основной группе составила, в среднем, $2,88 \pm 0,73$ дня (медиана 3,00 [2,00–3,00]). У пациентов, получавших рекомбинантный ИФН в дозе 150000 МЕ — $3,17 \pm 0,88$ дня (медиана 3,00 [3,00–4,00]) ($p > 0,05$).

На 2-й день исследования лихорадка сохранялась у 33 (64,70%) детей из группы препарата Генферон® лайт и у 40 (78,0%) детей из группы сравнения ($p > 0,05$). К 4-му дню исследования лихорадки не было ни у одного ребенка из группы препарата Генферон® лайт, а в группе сравнения лихорадка наблюдалась у 3 (5,88%) детей ($p > 0,05$). На 5-й лихорадка наблюдалась только в группе сравнения у 1 (1,96%)

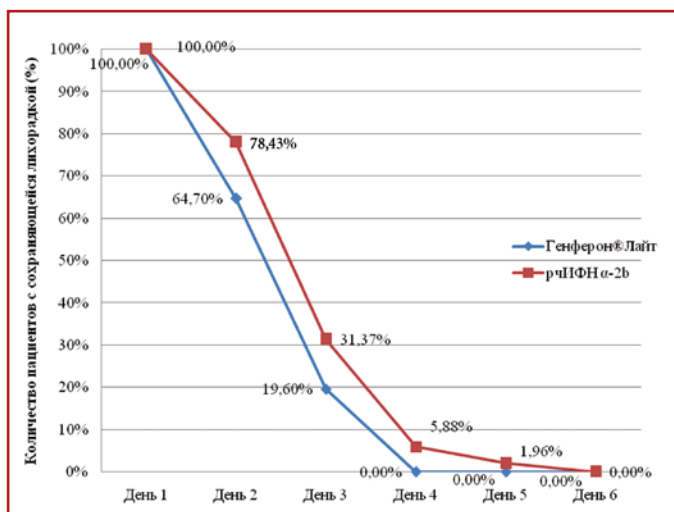


Рис. 1. Динамика купирования лихорадки в исследуемых группах (количество пациентов (%), у которых наблюдалось наличие лихорадки к определенному дню наблюдения)

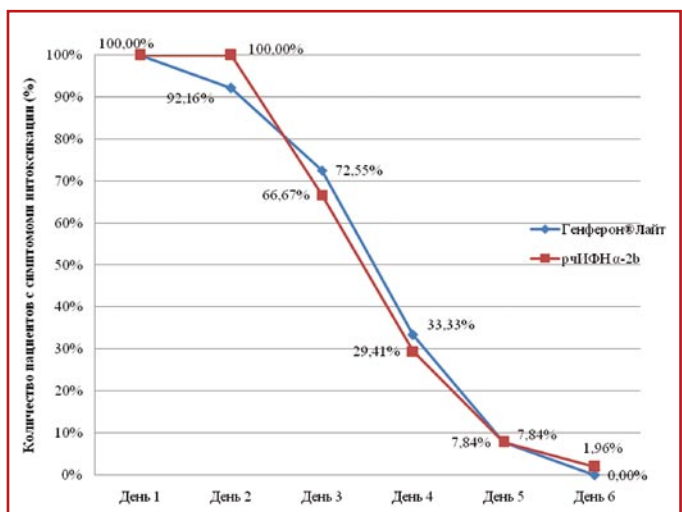


Рис. 2. Динамика купирования симптома интоксикации в исследуемых группах (количество пациентов (%), у которых наблюдалось наличие интоксикации к определенному дню наблюдения)

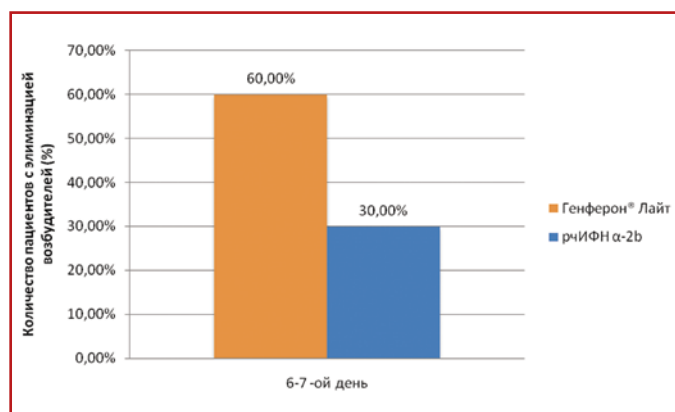


Рис. 3. Частота элиминации выявленных на скрининге возбудителей по данным ПЦР-диагностики

ребенка ($p > 0,05$). На 6–7 день исследования, по окончании приема исследуемых препаратов, лихорадка отсутствовала у всех пациентов из обеих групп ($p > 0,05$) (рис. 1).

На фоне приема исследуемых препаратов ни у одного ребенка не зарегистрировано случаев развития типичных для инъекционно вводимого ИФН нежелательных лекарственных реакций: утяжеления лихорадки или эпизодов резкого подъема температуры тела, связанных с проводимой терапией (так называемого гриппоподобного синдрома).

Сроки купирования симптомов интоксикации

На момент включения пациентов в исследование симптомы интоксикации наблюдались в 100% случаев в двух группах. На 6–7 день исследования, по окончании приема исследуемых препаратов, симптомы интоксикации отсутствовали у пациентов из основной группы, в группе сравнения указанные симптомы наблюдались у 1 (1,96%) ребенка ($p > 0,05$) (рис. 2).

Среднее время до купирования симптомов интоксикации в основной группе составило, в среднем, $3,23 \pm 0,92$ дня (медиана 3,00 дня [3,00; 4,00]). У пациентов, получавших рекомбинантный ИФН в дозе 150 000 МЕ — $3,19 \pm 0,80$ дня (медиана 3,00 дня [3,00; 4,00]) ($p > 0,05$). Как показали результаты статистического анализа, частота и сроки купирования интоксикации в исследуемых группах не имели достоверных отличий, характеризовались одновекторной направленностью и одинаковой динамикой.

Сроки купирования основных симптомов гриппа и других ОРВИ

Для анализа были взяты следующие симптомы воспалительных изменений верхних дыхательных путей, которые отражают течение гриппа и ОРВИ: затруднение носового дыхания, гиперемия слизистой ротоглотки, кашель.

В целом показатель среднего времени до клинического улучшения, заключающегося в купировании основных симптомов гриппа и ОРВИ, в группе препарата Генферон® лайт составил $3,67 \pm 1,14$ дня, медиана 4,00 дня [3,00; 5,00], в группе сравнения в дозе 150 000 МЕ $3,71 \pm 1,09$ дня, медиана 4,00 дня [3,00; 4,00] ($p > 0,05$).

Достижение критериев реконвалесценции к 6–7 дню исследования

Пациент считался реконвалесцентом при наличии всех перечисленных критериев: отсутствие лихорадки (температура тела, измеренная в подмышечной впадине, не превышает $37,2^\circ\text{C}$) и признаков интоксикации; полное отсутствие катаральных явлений или остаточные проявления гриппа или другой ОРВИ, выраженность которых согласно итоговому

балу не превышает 2; отсутствие осложнений гриппа или другой ОРВИ.

К 6–7 дню исследования количество детей, достигших реконвалесценции, в основной группе (препарат Генферон® лайт) составило 46 (90,20%), в группе сравнения (препарат рЧИФН-α-2b) 47 (92,16%). Представленные результаты не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Элиминация возбудителя

В качестве дополнительного критерия были оценены результаты ПЦР-диагностики для выявления элиминационной активности препаратов.

По данным проведенного на скрининге ПЦР-исследования на возбудителей ОРВИ (гриппа А, В, парагриппа, аденовируса, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса) в группе препарата Генферон® лайт вирус гриппа А определялся у 3 (5,8%) пациентов, респираторно-синцитиальный вирус определялся у 5 (9,8%) пациентов, вирус парагриппа — у 5 (9,8%) пациентов, риновирус — у 6 (11,76%) пациентов, метапневмовирус — у 1 (1,96%) пациента. В группе препарата рЧИФН-α-2b вирус гриппа А определялся у 2 (3,92%) пациентов, респираторно-синцитиальный вирус — у 6 (11,76%) пациентов, вирус парагриппа — у 3 (5,8%) пациентов, риновирус — у 8 (15,69%) пациентов, метапневмовирус — у 1 (1,96%) ребенка ($p > 0,05$).

Доля пациентов, у которых на 6–7 день от начала терапии зарегистрирована элиминация возбудителя по данным ПЦР-диагностики, в группе препарата Генферон® лайт составила 60% (12 случаев элиминации после лечения из 20 случаев, выявленных ПЦР-диагностикой на скрининге). В группе препарата сравнения — 30% (8 случаев элиминации после лечения из 20 случаев, выявленных ПЦР-диагностикой на скрининге) ($p > 0,05$) (рис. 3). В группе Генферон® лайт отмечалась тенденция к более высокой элиминационной активности.

Среднее значение баллов согласно мультипараметрической таблице

Анализ данных мультипараметрической таблицы, в которую ежедневно вносились данные с целью оценки регресса клинических проявлений ОРВИ, показал, что уже к 4 дню в обеих группах наблюдалась достоверная положительная динамика выраженности симптомов.

Среднее ежедневное значение температуры тела в течение 5 дней применения исследуемого препарата не имело статистически значимых различий между двумя группами. На момент включения медианы температуры тела пациентов, составляли в основной группе $37,5 [37,40; 38,00]^\circ\text{C}$, в группе сравнения $37,50 [37,40; 38,00]^\circ\text{C}$.

На 2-е сутки температура тела в группе препарата Генферон® лайт имела медианы $37,30 [39,90; 37,40]^\circ\text{C}$, в группе препарата Виферон® $37,30 [37,20; 37,50]^\circ\text{C}$. С 3-х суток и до окончания применения исследуемой терапии, медианы температуры тела в группах имели нормальное значение. На 6–7-е сутки медианы температуры тела в группе препарата Генферон® лайт, как и в группе препарата Виферон® составили $36,60 [36,50; 36,60]^\circ\text{C}$.

Медианы баллов выраженности симптома интоксикации на протяжении исследования в группах не имели различий и составили 1,00 балла [0,00; 1,00] в основной группе (препарат Генферон® лайт) и 1,00 балла [0,00; 1,00] в группе сравнения (препарат Виферон®).

Среднее значение баллов, отражающих выраженность катаральных симптомов гриппа или другой ОРВИ, оцени-

ваемых ежедневно в течение 5 дней применения исследуемой терапии, также не показало статистически достоверных различий между группами ($p > 0,05$).

Анализ изменений гемограммы

Анализ крови выполнялся всем включенным в исследование больным. В течение периода мониторинга клинического анализа крови не было выявлено достоверной отрицательной динамики по всем исследованным параметрам (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты и скорости оседания эритроцитов), за исключением увеличения процентного соотношения лимфоцитов, не выходящего по значению медиан за пределы нормы. От скрининга к визиту 2 (6–7 день исследования) прослеживалась тенденция к увеличению числа пациентов с нормализацией показателей клинического анализа крови. Различий между группой препарата Генферон® лайт и группой препарата сравнения на протяжении исследования не было ($p > 0,05$).

Безопасность исследуемой терапии

В ходе исследования установлено, что ректальное введение суппозиторов не вызывает местных и общих патологических реакций. Зарегистрированные нежелательные лекарственные реакции в основном представляли собой незначительные отклонения от возрастной нормы показателей гемограммы, которые, по мнению исследователей, отражали закономерные гематологические изменения при имеющейся вирусной инфекции и не были связаны с применением исследуемой терапии.

Заключение

Терапия острых инфекционных заболеваний у новорожденных и детей раннего возраста является актуальной проблемой, используемые в данной возрастной группе лекарственные средства должны обладать клинически установленной эффективностью и не оказывать негативного влияния на организм ребенка. Также крайне важно избегать полипрагмазии и учитывать степень лекарственной нагрузки при лечении детей первого года жизни.

В приведенном исследовании производилась сравнительная оценка препарата в лекарственной форме суппозиторов, содержащих комбинацию ИФН α -2b в дозе 125 000 МЕ и таурина, и препарата ИФН α -2b в дозе 150 000 МЕ в суппозиториях.

По результатам исследования установлено, что использование комбинации низкой дозы ИФН с таурином позволяет достигать как минимум не меньшей эффективности в купировании основных признаков ОРВИ по сравнению с препаратом, содержащим ИФН в большей дозе, но без высокоактивного антиоксиданта таурина.

После лечения в основной группе наблюдалась тенденция к более высокой элиминационной активности — элиминация достигнута у 60% больных, по сравнению с группой сравнения (30%).

Данные проведенного клинического исследования показали, что Генферон® лайт характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при применении у детей в возрасте 0–6 месяцев, страдающих ОРВИ, что обеспечивает возможность применения данного препарата в педиатрической практике у новорожденных и детей грудного возраста.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что использование меньшей дозировки интерферона альфа в препарате Генферон® лайт в дозе 125 000 МЕ в ком-

бинации с антиоксидантом таурином по сравнению с препаратом рекомбинантного интерферона в дозе 150 000 МЕ позволяет достичь одинакового терапевтического действия, что уменьшает лекарственную нагрузку на организм ребенка. ■

Литература

1. Тимченко В. Н. Инфекционные болезни у детей: учеб. для пед. фак. мед. вузов. 3-е изд., испр. и доп. СПб: СпецЛит, 2008. 144 с.
2. Ерофеева М. К., Позднякова М. Г., Максакова В. Л. Применение новых препаратов для профилактики гриппа и других ОРВИ // Русский медицинский журнал. 2011. № 8. С. 508–512.
3. Горелов А. В., Феклисова Л. В., Грачева Н. М., Каннер Е. В., Погорелова О. О., Целипанова и др. Иммунотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике — опыт клинического применения препаратов интерферона альфа // Consilium Medicum. Педиатрия. 2010. № 1.
4. Колобухина Л. В. Современные возможности лечения и профилактики гриппа // РМЖ. 2005, т. 4, с. 203–205.
5. Red Book: 2000. Report of the Committee on Infection Diseases. 25 rd: American Academy of Pediatrics, 2000, 855 p.
6. Маркова Т. П. Профилактика и лечение респираторных инфекций // РМЖ. 2010, т. 18, № 2, с. 77.
7. Володин Н. Н., Дегтярева М. В., Дегтярев Д. Н., Асмолова Г. А., Бахтиян К. К. и др. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме, при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии // Int. J. on Immunorehabilitation. 1999, 11: 82–91.
8. Seghaye M.-C., Heyl W., Grabitz R. G., Schumacher K., von Bernuth G., Rath W., Duchateau J. The Production of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Neonates Assessed by Stimulated Whole Cord Blood Culture and by Plasma Levels at Birth // Biology of the Neonate. 1998. 73 (4): 220–227.
9. Вельтищев Ю. Э., Длин В. В. Развитие иммунной системы у детей. М., 2005. 78 с.
10. Руш К., Петере У. Кишечник — центр управления иммунной системой // Биологическая медицина. 2003, № 3, с. 4–9.
11. Щеплягина Л. А., Круглова И. В. Возрастные особенности иммунитета у детей // РМЖ. 2009; 17 (23): 1564–1569.
12. Зайцев А. А., Ключков О. И., Горелов А. В. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии // Вестник семейной медицины. 2009. № 5.
13. Смирнов В. С. Современные средства профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. СПб: ФАРМиндекс, 2008. 48 с.
14. Горелов А. В., Грачева Н. М., Феклисова Л. В., Погорелова О. О. Результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности препаратов интерферона альфа в суппозиториях у детей, больных острыми респираторными вирусными инфекциями // Инфекционные болезни. 2009. № 3.
15. Горелов А. В. и др. Новые возможности в терапии острых кишечных инфекций у детей // Инфекционные болезни. 2012. Т. 10. № 1. С. 42–49.
16. Коклина В. Ф. и соавт. Использование препарата Генферон лайт в лечении урогенитальных инфекций у подростков // Эфф. фармакотер. в акушерстве и гинекологии. 2009. № 2.
17. Ершов Ф. И., Романцов М. Г. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 368 с.
18. Абрамченко В. В. Антиоксиданты и гипоксанты в акушерстве. СПб, 2001.
19. Зарубаев В. В. и др. Протективная активность интерферона в комбинации с различными антиоксидантами в отношении экспериментальной летальной гриппозной инфекции // Русский медицинский журнал. 2012. Т. 20. № 28. С. 1416–1420.
20. Штро А. А. и др. Активность интерферона в комбинации с антиоксидантами против ДНК- и РНК-содержащих вирусов человека // Лечащий врач. 2012. № 10. С. 22–26.

Психоэмоциональное состояние подростков с патологией репродуктивной системы

Н. В. Болотова, доктор медицинских наук, профессор
О. Л. Коновалова¹

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. В статье представлены данные сравнительного анализа психоэмоционального состояния подростков с корригированной гипоспазией и функциональными задержками пубертата.

Ключевые слова: подростки, половое развитие, гипоспадия, тестирование, пубертат, задержка полового развития, психоэмоциональное состояние, гормоны, качество жизни, опросник.

Abstract. Results of the comparative analysis of a psychoemotional condition of teenagers with hipospadiya and functional delays of a puberty are presented in article.

Keywords: adolescents, sexual development, hypospadias, testing, puberty, delay of sexual development, psychoemotional state, hormones, quality of life, questionnaire.

Высокий риск формирования бесплодия у мужчин при заболеваниях половой системы обуславливает внимание специалистов к этой проблеме. Среди множества причин мужского бесплодия выделяют инфекционные заболевания, травмы половых органов, аномалии развития гениталий, гормональный дисбаланс, а также функциональные нарушения созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [1–3]. В 25% случаев причина infertility остается не установленной [4, 5]. У пациентов этой группы важно изучение периода полового созревания — ключевого момента в становлении функции репродукции. При этом менее изученными остаются их психоэмоциональные особенности. В немногочисленных работах авторами показаны изменения психоэмоционального состояния у пациентов с гипогонадизмом, эректильной дисфункцией, снижением уровня тестостерона вследствие метаболического синдрома, гипоспазией (ГС) [6–10]. Внутренняя картина болезни формируется из отношения пациента к заболеванию, которое напрямую зависит от его психоэмоционального состояния. Изучение течения психических процессов при различных заболеваниях половой системы представляет научный интерес. Одним из способов

выявления этих состояний является психологическое тестирование [11].

Целью данного исследования было сравнить психоэмоциональное состояние подростков с корригированной гипоспазией и подростков с функциональными задержками пубертата.

Пациенты и методы исследования

Обследовано 40 мальчиков 14–15 лет, из них 20 детей (1-я группа) с корригированной гипоспазией (10 — стволовая форма, 10 — мошоночная форма) и 20 детей (2-я группа) с функциональной задержкой полового развития. Группу сравнения составили 20 практически здоровых мальчиков сопоставимого возраста. Обследование включало изучение анамнеза, осмотр с оценкой физического развития, оценку полового развития по стадиям Таннера, определение уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов DRG ELISA (Техсистем, Россия). Всем пациентам проведено компьютерное тестирование на аппаратно-программном комплексе «НС-ПсихоТест» («Нейрософт», Россия) с использованием методик «Короткая версия опросника здоровья-12» (J. Ware и соавт.) и «Шкала госпитальной тревоги и депрессии» (адаптирована М. Ю. Дробизевым).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использо-

ванием пакета программы Statistica 6.0 (StatSoft, США). Данные предоставлены в виде среднего математического M и стандартного квадратичного отклонения SD . Характер распределения количественных значений оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Для сравнения различий значений признаков двух независимых групп использовался непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязей между переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все дети 1-й группы имели средние показатели физического развития: SDS роста $0,45 \pm 0,8$ и SDS индекса массы тела (ИМТ) $0,6 \pm 0,2$ (табл. 1). Половое развитие соответствовало 2–3 стадии пубертата по Таннеру: объем гонад составил $10 \pm 1,2$ мл и не отличался от показателей здоровых детей контрольной группы. Однако у 65% мальчиков была установлена микропенис (средняя длина полового члена в группе составила $4,7 \pm 0,9$ см), 4 (20%) обследованных пациента с корригированной гипоспазией имели инвертированный пубертат. Во 2-й группе 80% детей наряду с задержкой полового развития имели задержку физического развития: SDS роста — $2,05 \pm 1,1$ и SDS ИМТ $0,35 \pm 0,3$, признаки пубертата отсутствовали (стадия G1 по Таннеру): средний объем гонад по данным орхиометрии составил $3,86 \pm 1,2$ мл, средняя

¹ Контактная информация:
sana_belle@bk.ru

Таблица 1

Клинико-гормональные показатели подростков с гипоспадией и задержками полового развития

Показатели	Группа 1 (ГС), n = 20, M ± SD	Группа 2 (ЗПР), n = 20, M ± SD	Группа контроля, n = 20, M ± SD
SDS роста	0,45 ± 0,8	-2,05 ± 1,1*	0,8 ± 0,3
SDS ИМТ	0,6 ± 0,2	0,35 ± 0,3	0,75 ± 0,2
Стадия пубертата	G 2-3	G 1	G 2-3
V гонад, мл	10 ± 1,2	3,86 ± 1,2*	11,1 ± 2,9
Длина полового члена, см	4,7 ± 0,9*	5 ± 1,3*	7,6 ± 0,5
ЛГ, мМЕ/л	3,2 ± 1,2	1,34 ± 0,5	3,2 ± 0,9
ФСГ, мМЕ/л	2,9 ± 0,9	1,57 ± 0,6	1,4 ± 0,5
Тестостерон, нмоль/л	12,5 ± 3,5	1,7 ± 0,5*	15 ± 6

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов с группой здоровых детей, SDS — standart deviation score — стандартная девиация, или коэффициент стандартного отклонения.

Таблица 2

Показатели качества жизни пациентов с гипоспадией и задержками полового развития

Параметр	Группа 1 (ГС), n = 20, M ± SD	Группа 2 (ЗПР), n = 20, M ± SD	Группа контроля, n = 20, M ± SD
Общая оценка здоровья	52 ± 4	40* ± 2	57,5 ± 5,5
Физическое функционирование	95 ± 5	95 ± 5	95 ± 5
Ролевое функционирование	95 ± 5	95 ± 5	95 ± 5
Эмоциональное функционирование	66,6 ± 5,4	54,3 ± 6,4*	70 ± 7,7
Социальное функционирование	62,5* ± 8,2	75 ± 5,5	81,6 ± 12,3
Жизненная активность	55* ± 4,8	65* ± 7,5	75,9 ± 14,4
Боль	95 ± 5	82 ± 5,6	89,8 ± 10,7
Психическое здоровье	60 ± 1,8	56 ± 3,4	70 ± 10,5
Физический компонент здоровья	73,5 ± 23,8	72,6 ± 24	77 ± 16,8
Психический компонент здоровья	61,4 ± 10,3*	61,3 ± 6,7*	75 ± 9,6

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей пациентов с группой здоровых детей.

Таблица 3

Уровень тревоги и депрессии пациентов с гипоспадией и задержками полового развития

Показатель		Группа 1 (ГС), n = 20, M ± SD, абс./%	Группа 2 (ЗПР), n = 20, M ± SD, абс./%	Группа контроля, n = 20, M ± SD, абс./%
Тревога	Низкий	10/50	3/15	15/75
	Средний	4/20	7/35	5/25
	Высокий	6/30	10/50	0
Депрессия	Низкий	12/60	8/40	19/95
	Средний	6/30	8/40	1/5
	Высокий	2/10	4/20	0

длина полового члена — $4,6 \pm 1,38$ см, что достоверно ниже, чем в группе контроля. У 5 (25%) детей отмечено адренархе.

Гормональное обследование 90% пациентов 1-й группы не выявило отклонений, уровни тестостерона, ЛГ и ФСГ соответствовали стадии пубертата. У 2 (10%) детей этой группы диагностирован гипергонадотропный гипогонадизм, назначена заместительная гормональная терапия. При анализе уровня гормонов сыворотки крови пациентов с функциональной задержкой пубертата были установлены пре-

пубертатные уровни гонадотропинов и тестостерона, что свидетельствует об отсутствии импульсной секреции гонадотропин-релизинг-гормонов вследствие незрелости центральных мозговых структур (гипоталамо-гипофизарной системы). В контрольной группе детей уровни тестостерона, ЛГ и ФСГ были достоверно выше, чем во 2-й группе, и составили 15 ± 6 нмоль/л, $3,2 \pm 0,9$ мМЕ/л и $1,4 \pm 0,5$ мМЕ/л соответственно. Частота осмотров в год, связанных с половым развитием, с момента обращения: в 1-й группе у пациентов с гипоспа-

дией составила 2–3 раза, во 2-й группе у мальчиков с задержкой полового развития (ЗПР) — 4–5 раз. Получали лечение по поводу заболевания 2 (10%) ребенка 1-й группы (заместительная гормональная терапия в связи с гипергонадотропным гипогонадизмом) и 6 (30%) детей 2-й группы (стимуляционная терапия).

Следующим этапом работы явилось исследование психоэмоционального состояния по выбранным методикам. Методика «Короткая версия опросника здоровья-12» группирует ответы в 8 шкал:

- 1) общее состояние здоровья — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;
- 2) физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба и т. п.);
- 3) влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности);
- 4) эмоциональное функционирование (насколько эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности);
- 5) социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение);
- 6) интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью;
- 7) жизненная активность (подразумевает ощущение себя полным сил);
- 8) самооценка психического здоровья (настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

Полученные показатели группируются в два суммарных измерения — физический компонент здоровья и психический компонент. В составе физического компонента объединяются показатели общего здоровья, физического функционирования, ролевого функционирования, интенсивности боли, а в составе психического компонента — показатели эмоционального функционирования, социального функционирования, жизнеспособности и самооценки психического здоровья.

Анализ данных компьютерного тестирования по данной методике показал достоверное снижение уровня самооценки здоровья и качества жизни во 2-й группе: 40 ± 2 балла против 52 ± 4 балла в 1-й группе и $57,5 \pm 5,5$ балла в контрольной. При этом у подростков с корригированной гипоспадией больше страдает социальный компонент (проблемы в общении со сверстниками), а у подростков с задержкой полового развития эмоциональный компонент (склонность к плохому настроению, переживаниям, эмоциональная лабильность). В обследованных группах у подростков выявлено снижение жизненной активности относительно группы кон-

троля. Некоторое снижение значений по шкале боли во 2-й группе, вероятно, связано с проведением инъекций (стимуляционная терапия) у нескольких детей. Как в 1-й, так и во 2-й группе отмечается снижение показателя психического компонента здоровья: до $61,4 \pm 10,3$ и $61,3 \pm 6,7$ балла соответственно (в группе контроля $75 \pm 9,6$ балла).

При оценке показателей тревоги и депрессии у половины пациентов 1-й группы отмечено повышение уровня тревоги: в 20% случаев до субклинического уровня и в 30% — до клинически выраженной тревоги. Во 2-й группе обследованных клинически выраженную тревогу имели 50% детей, еще 35% — субклиническую. В группе контроля у большинства мальчиков (75%) выявлен низкий уровень тревоги. Проявления депрессии на субклиническом и клиническом уровнях имели 60% мальчиков 2-й группы, в то время как 60% детей 1-й группы не имели признаков депрессии, как и 95% детей группы контроля.

При определении корреляционной зависимости между частотой осмотров и уровнем тревожности статистически значимой корреляции не выявлено (коэффициент ранговой корреляции Спирмена для 1-й группы составил 0,076, для 2-й группы составил $-0,052$).

Таким образом, у мальчиков с корригированной гипоспадией (врожденной аномалией развития уретры) внимание специалистов к течению полового созревания, осмотры, неудовлетворенность внешним видом и размерами наружных половых органов приводят к повышению уровня тревожности, агрессии [9]. При этом изменения в психоэмоциональном состоянии возникают не с раннего возраста, когда проводится хирургическая коррекция, а в период становления пубертата (10–11 лет). Отклонения в психоэмоциональном состоянии у мальчиков с функциональными ЗПР возникают около 14 лет и чаще связаны с отставанием в росте, маленькими размерами гонад и полового члена, слабым оволосением. Эти симптомы обусловлены функциональной незрелостью гипоталамических структур и отсутствием импульсной секреции гонадотропинов.

Выводы

1. Выявлен высокий уровень тревожности у 30% мальчиков 1-й группы, у 50% мальчиков 2-й группы.

2. Клинически выраженная депрессия отмечена у 10% обследованных пациентов с гипоспадией и 20% детей с функциональной задержкой пубертата.
3. Не выявлена корреляция между частотой осмотров и уровнем тревоги/депрессии.
4. Для получения объективной картины психического и физического состояния пациента целесообразно проводить комплексную клинико-гормональную диагностику с использованием аппаратно-программного комплекса «НС-ПсихоТест». ■

Литература

1. Синицина А. А. Клинико-гормональные нарушения и состояние центральной нервной системы у мальчиков с задержкой пубертата. Способ коррекции. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2013. 145 с.
2. Райгородская Н. Ю., Болотова Н. В. и др. Половое развитие мальчиков с гипоспадией // Урология. 2013, № 2, с. 84–89.
3. Латышев О. Ю., Лаврова Т. Р. и др. Крипторхизм — проявление синдрома тестикулярной дисгенезии // Вестник репродуктивного здоровья. 2008, № 12, с. 2–7.
4. Громенко Д. С. Особенности патогенеза идиопатической патозооспермии при мужской infertility. Автореферат дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2009. 247 с.
5. Кравицова Н. С., Роживанов Р. В., Курбатов Д. Г. Современные методы гормональной стимулирующей терапии нарушений сперматогенеза у мужчин // Вестник репродуктивного здоровья. 2010, № 12, с. 9–13.
6. Nicolino M., Bendelac N., Jay N. et al. Clinical and biological assessments of the undervirilized male // BJU international. 2004. V. 93. P. 20–25.
7. David M., Donahoe P. Sex Determination and Differentiation // N. England Journal. 2004. V. 350. S. 4. P. 367–378.
8. Гамидов С. И. Эректильная дисфункция у больных метаболическим синдромом: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Автореферат. дис. ... докт. мед. наук. М., 2007. 249 с.
9. Болотова Н. В., Коновалова О. Л. и др. Подростки с гипоспадией: качество жизни // Лечащий Врач. 2013, № 11. С. 43–46.
10. Недогада С. В., Саласюк А. С. и др. Особенности лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме у мужчин с эректильной дисфункцией // Медицинский совет. 2013, № 5, с. 60–69.
11. Белова А. Н., Шенетова О. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. М.: Антидор, 2002.

Влияние асфиксии на фибринолиз недоношенного новорожденного

А. В. Катюхина

ГБУЗ ГKB № 24 ДЗМ, Москва

Резюме. Изучены показатели фибринолиза у недоношенных новорожденных детей с разной оценкой по шкале Апгар, оценено влияние асфиксии на фибринолитическую систему недоношенного новорожденного.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, шкала Апгар, асфиксия, гипоксия, беременность, роды, гемостаз, фибринолиз.

Abstract. The tests of fibrinolysis in pre-term infants with different evaluation by Apgar score were studied, the effect of asphyxia on fibrinolytic system of a pre-term infant was evaluated.

Keywords: preterm infants, Apgar score, asphyxia, hypoxia, pregnancy, childbirth, hemostasis, fibrinolysis.

Асфиксия новорожденного (лат. *asphyxia*) — удушье, патологический процесс, возникающий в связи с нарушением газового обмена новорожденного, сопровождающийся недостатком кислорода в крови и тканях и накоплением углекислоты в организме.

Асфиксия является следствием многих видов акушерской патологии и различных заболеваний материнского организма и плода [1].

Асфиксии новорожденных делят по происхождению на первичные, или внутриутробные, и вторичные, или внеутробные (приобретенные), и по степени тяжести (легкая, среднетяжелая и тяжелая). После рождения оценивается состояние ребенка на 1-й и 5-й минуте по шкале Апгар (1–9 баллов). Асфиксией легкой степени считают 7–8–9 баллов, среднетяжелой — 4–6 балла и тяжелой — 1–3 балла.

Причинами первичной асфиксии являются острая и хроническая внутриутробная гипоксия плода, внутричерепная травма, иммунологическая несовместимость крови матери и плода, внутриутробная инфекция, полная или частичная закупорка дыхательных путей плода или новорожденного слизью, околоплодными водами (аспирационная асфиксия), пороки развития плода. Возникновению асфиксии способствуют экстрагенитальные заболевания беременной (сердечно-сосудистые, особенно в стадии декомпенсации, тяжелые заболевания легких, выраженная анемия, сахарный диабет, тиреотоксикоз, инфекционные болезни и др.), поздние токсикозы беременных, преждевременная отслойка

плаценты, патология пуповины, плодных оболочек и плаценты, осложнения в родах (несвоевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности, несоответствие размеров таза роженицы и головки плода, неправильные вставления головки плода и др.).

Наиболее частой причиной вторичных асфиксий у новорожденных первых дней жизни являются так называемые пневмопатии (полисегментарные и рассеянные ателектазы, гиалиновые мембраны, отечно-геморрагический синдром, массивные кровоизлияния в легкие и др.), которые формируются во внутриутробном периоде или во время родов и сопровождаются развитием синдрома дыхательных расстройств (СДР). Кроме пневмопатий, СДР может быть обусловлен внутричерепными кровоизлияниями, внутри—утробной инфекцией и др. [2].

Под асфиксией новорожденного понимают такое состояние, когда после его рождения дыхание не появляется или выражается в отдельных, нерегулярных, чаще всего судорожных или поверхностных дыхательных движениях при наличии сердечной деятельности. Асфиксия является одной из ведущих причин мертворождаемости.

Кратковременная или умеренная гипоксия и гипоксемия вызывают включение компенсаторных адаптационных механизмов плода с активацией симпатико-адреналовой системы гормонами коры надпочечников и цитокинами. При этом увеличивается число циркулирующих эритроцитов, учащается сердечный ритм, возможно некоторое повышение систолического артериального давления без увеличения сердечного выброса.

Продолжающаяся гипоксия, гипоксемия, сопровождается снижением pO_2 ниже 40 мм рт. ст. и способствует вклю-

чению энергетически невыгодного пути обмена углеводов — анаэробного гликолиза. Накапливаются продукты нарушенного метаболизма, оказывая повреждающее действие на органы и ткани. Сердечно-сосудистая система отвечает на данное состояние перераспределением циркулирующей крови с преимущественным кровоснабжением жизненно важных органов (мозг, сердце, надпочечники, диафрагма), что приводит к кислородному голоданию кожи, легких, кишечника, мышечной ткани, почек и других органов. Сохранение фетального состояния легких является причиной шунтирования крови справа налево, которое приводит к перегрузке правых отделов сердца давлением, а левых — объемом, что способствует развитию сердечной недостаточности, усилению дыхательной и циркуляторной гипоксии. Централизация кровообращения, активация анаэробного гликолиза с накоплением лактата способствует развитию метаболического ацидоза.

В случае тяжелой и (или) продолжающейся гипоксии возникает срыв механизмов компенсации: гемодинамики, функции коры надпочечников, что, наряду с брадикардией и снижением минутного кровообращения, приводит к артериальной гипотензии вплоть до шока. Нарастание метаболического ацидоза способствует активации плазменных протеаз, провоспалительных факторов, что ведет к повреждению клеточных мембран, развитию дисэлектролитемии.

Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к сладжированию (склеиванию) эритроцитов, образованию внутрисосудистых тромбов и кровоизлияниям. Выход жидкой части крови из сосудистого русла способствует развитию отека головного мозга и гиповолемии. Повреждение клеточных мем-

Таблица 1

Распределение по весу при рождении

Вес при рождении	Количество детей
Менее 1000 г	2
От 1100 г до 1500 г	22
От 1501 г до 2000 г	18
От 2001 г до 2500 г	12
От 2501 до 3000 г	6

бран усугубляет поражение центральной нервной системы (ЦНС), сердечно-сосудистой системы, почек, надпочечников с развитием полиорганной недостаточности. Указанные факторы приводят к изменению коагуляционного и тромбоцитарного звена гемостаза.

В основе гипоксически-ишемического поражения головного мозга лежат цереброваскулярные расстройства и нарушения механизма ауторегуляции мозгового кровообращения, наступающие при дефиците кислорода.

Основные патогенетические механизмы формирования клинических проявлений гипоксии новорожденных, родившихся в асфиксии, со стороны системы гемостаза и эритропоэза — тромбоцитопения, витамин-К-дефицит, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Асфиксия на фоне хронической антенатальной гипоксии развивается на фоне антенатальной патологии: пневмопатии, энцефалопатии, незрелости ферментативных систем печени, низких резервов надпочечников и щитовидной железы, а также патологического ацидоза и вторичного иммунодефицитного состояния. Основным метаболическим компонентом такой гипоксии является сочетание гипоксемии, гиперкапнии и метаболического ацидоза с момента рождения. Ацидоз рано вызывает повреждение клеточных мембран с развитием гемодинамических, гемостатических нарушений и транскапиллярного обмена, что определяет механизмы развития дыхательной недостаточности (ДН), правожелудочковой сердечной недостаточности, коллапса с падением артериального давления (АД), гиповолемии на фоне недостаточности симпато-адреналовой системы, ишемии миокарда и фазовых расстройств гемостаза, что еще больше ухудшает микроциркуляцию. Важнейшая роль нарушений гемостаза в общей патологии человека определяется не только частотой, разнообразием геморрагических и тромбоэмболических заболеваний и синдромов, но и является существенным звеном патогенеза других заболеваний — инфекционно-септических,

Распределение по группам с учетом оценки по шкале Апгар

Таблица 2

Группа	Баллы на первой минуте	Количество детей
Первая группа	3	4
Вторая группа	4–5	13
Третья группа	6–7–8	43

Распределение заболеваний внутри групп

Таблица 3

Группа пациентов	Пневмония	Энтероколит	Церебральная ишемия	ВЖК
Первая группа	8	1	8	2
Вторая группа	6	2	5	1
Третья группа	5	2	6	1

иммунных [3] и т. д. Целью данной работы было изучение показателей фибринолиза у недоношенных новорожденных детей с разной оценкой по шкале Апгар и разработать методы профилактики развития геморрагического синдрома.

Материалы и методы исследования

На базе педиатрического отделения для недоношенных детей ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ (Москва) проводилось изучение показателей фибринолиза у новорожденных детей с различной оценкой по шкале Апгар. В исследовании приняли участие 60 новорожденных детей различного срока гестации, веса и половой принадлежности в возрасте до одного месяца жизни. Гестационный возраст детей был представлен 27–36 неделями. Вес обследуемых детей колебался в пределах 990–3000 г (табл. 1).

Все дети были разделены на три группы по интервалу оценки по шкале Апгар без учета веса и срока гестации (табл. 2).

При первичном осмотре изучался анамнез матерей, течения беременности и родов. Клинический осмотр новорожденных проводился на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе жизни. Оценивалось физическое развитие новорожденных по центильным таблицам. Особенное внимание уделялось выявлению признаков геморрагического синдрома и тромбоза. Основными диагнозами, с которыми наблюдались дети, были: внутриутробная пневмония, энтероколит, церебральная ишемия, внутрижелудочковое кровоизлияние.

Лабораторное изучение показателей фибринолиза проводилось без учета заболеваний и получаемого лечения. Взятие крови для исследования производилось на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе жизни. Исследование препаратов крови проводилось в лаборатории ГБУЗ ГКБ № 24 ДЗМ и лаборатории Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН г. Москвы на аппарате ACL-

9000 с использованием хромогенного субстрата стрептокиназы [4, 5].

Результаты и обсуждение

Изучив материнский анамнез, было выявлено, что 70% женщин имели отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез, часть из них имели обострения хронических болезней в период беременности. Большинство детей рождены от первой или второй беременности и первых родов. Оценивая физическое развитие детей при рождении, выявлено, что 12% новорожденных имеют задержку внутриутробного развития. В ходе клинического осмотра оценивалось состояние детей — наличие признаков геморрагического синдрома или тромбоза, выраженность ДН, уровень мышечного тонуса и рефлексов, менингеальные симптомы. В первой группе признаки геморрагического синдрома в виде желудочно-кишечного кровотечения отмечались у одного ребенка на 2-й неделе жизни, во второй группе у двух детей на 1-й неделе жизни и в третьей группе также у двух детей на 2-й неделе жизни. При рентгенографическом исследовании выявлены признаки энтероколита. Признаков тромбоза выявлено не было ни у одного ребенка. Проявления пневмонии отмечались у 8 детей первой группы в течение всего периода обследования, во второй группе у 6 детей до 3-й и 4-й недели жизни и в третьей группе у 5 новорожденных до 2-й и 3-й недели жизни в виде ДН различной степени выраженности и рентгенологической картины пневмонии. При нейросонографическом исследовании детей первой группы выявлены изменения ишемического характера у 8 детей и геморрагического (внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК)) у 2 детей. Во второй группе ишемические изменения отмечены у 5 детей, ВЖК у 1 ребенка, а в третьей группе у 6 и 1 ребенка

Таблица 4

Показатели фибринолиза и шкала Апгар. Распределение по группам				
Группа	Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы	Антитромбин (АТ) — 111, %	Ингибитор активатора плазминогена (РАИ-1), %	Плазминоген, %
Первая группа	—	7–86	23–159	13–45
Вторая группа	4–6	29–87	24–144	29–36
Третья группа	7–8–9	32–78	26–110	27–67

Таблица 5

Сравнительные нормы				
Показатель	Норма для взрослых	Норма для доношенных	Норма для недоношенных*	Полученные значения
Антитромбин-111, %	79–131	5 с — 41–93 30 с — 48–100	5 с — 30–82 30 с — 37–81	1 г 7–86 2 г 29–87 3 г 32–78
ПАИ-1, ед/мл	0–11	5 с — 0–8,1 30 с — 0–8,8	5 с — 0–7,1 30 с — 0–11,8	1 г 23–159 2 г 24–144 3 г 26–110
Плазминоген, %	77–122	5 с — 42–87 30 с — 38–80	5 с — 36–78 30 с — 32–75	1 г 13–45 2 г 29–36 3 г 27–67

Примечание. Нормы по Andrew M. and other // Blood. 1987, vol. 70; * представленные нормы для недоношенных детей 30–36 недели гестации [6], доношенных [7].

соответственно. Распределение заболеваний по группам приведено в табл. 3.

Взятие крови для лабораторного анализа показателей фибринолиза проводился 4-кратно, на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й неделе жизни.

Диапазон полученных данных с учетом оценки по шкале Апгар представлен в табл. 4.

В данной таблице приведены результаты показателей фибринолиза, от минимального до максимального, полученные в ходе исследования. Сравнив средние показатели АТ-111, видим, что практически одинаковые значения представлены во второй и третьей группе, низкие в первой группе. Что касается плазминогена, то наибольшие значения в третьей группе, минимальные во второй группе. Максимальный уровень РАИ-1 наблюдается в первой группе, а вторая и третья группы имеют почти одинаковые значения.

Чтобы оценить полученные данные относительно известных норм, обратимся к табл. 5.

При сравнении полученных данных с нормами для недоношенных детей видим, что уровень АТ-111 у обследуемых детей соответствует таковому во второй и третьей группе по данным Andrew. У недоношенных детей отмечается депрессия физиологических антикоагулянтов, особенно выраженная в первые сутки жизни [8]. Значения РАИ-1 имеют достаточно большой диапазон значений по сравнению с нормами у недоношенных. В каждой группе получены значения как меньше нормы, так и больше. Что касается плазминогена, то имеется тенденция

к его снижению. Согласно данной таблице, приведены нормы для недоношенных детей 30–36 недели гестации, в то время как в исследовании участвовали дети с 27-й по 36,5-ю недели гестации. Из методов параметрической статистики применялся критерий t Стьюдента для оценки количественных непрерывных величин при нормальном распределении. Значение p считалось достоверным при $\alpha \leq 0,05$. Для оценки корреляционной взаимосвязи применяли метод Спирмена [9].

Выводы

Сравнивая результаты показателей фибринолиза у детей трех групп, можем выделить особенности данных показателей при асфиксии и оценить влияние асфиксии на фибринолитическую систему недоношенного новорожденного.

1. Низкие значения РАИ-1 и АТ-111 наблюдаются у детей с геморрагическим синдромом (желудочно-кишечное кровотечение и ВЖК) как проявление гипокоагуляции. Данные изменения больше характерны для недоношенных из первой группы, то есть рожденных в асфиксии тяжелой степени.
2. Имея данные о депрессии фибринолитической системы у недоношенных новорожденных относительно доношенных, следует ожидать более частого проявления геморрагического синдрома. Однако в ходе исследования данных, подтверждающих это высказывание, не получено. Из всех обследованных детей (30 человек) только у 16,7% (5 человек) были проявления гипокоагуляции.

3. Относительно низкие значения плазминогена и встречающиеся в этот же возрастной период высокие цифры РАИ-1 во всех группах свидетельствует о периодах гиперкоагуляции, сменяющих гипокоагуляцию, но неподтвержденных клинически.

4. У детей, родившихся в асфиксии тяжелой степени, получены более низкие значения плазминогена и АТ-111, чем при среднетяжелой и легкой степени. Фибринолиз идет быстрее, чем выше локальная концентрация плазминогена в сгустках [10].

5. Уровень РАИ-1 во всех группах имеет тенденцию к возрастанию от первой недели к месяцу жизни.

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение о более выраженном ингибирующем влиянии асфиксии тяжелой степени, гипоксии на фибринолитическую систему недоношенных новорожденных в отличие от доношенных детей. Однако только имея данные особенности, касающиеся многих систем организма, недоношенный ребенок имеет больше возможности приспособиться к изменяющимся условиям среды и легче пережить период адаптации. ■

Литература

1. Роголѣва Т. Е. Состояние иммунитета и гемостаза при перинатальных поражениях ЦНС у новорожденных детей от матерей с гестозами. Дис... к.м.н. Чита, 2009. С. 11–16.
2. Любименко В. А., Пальчик А. Б., Шабалов Н. П., Ярославский В. К. Асфиксия новорожденных. 3-е изд-е. 2003. С. 9, 12, 15.
3. Дементьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А. Патология системы гемостаза. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. С. 25, 27.
4. Баркаган З. С. Диагностики и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. С. 158–159, 277–278, 282.
5. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2011. С. 13.
6. Румянцев А. Г., Самочатова Е. В., Коколина В. Ф. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2004. С. 312, 318.
7. Доскин В. А., Келлер Х., Мураенко Н. М., Тонкова-Ямпольская Р. В. Морфофункциональные константы детского организма. М.: Медицина, 1997. С. 226.
8. Володин Н. Н., Мухина Ю. Г., Чубарова А. И. Неонатология. Т. 1. М.: Династия, 2011. С. 159.
9. Гореева Н. М., Демидова Л. Н., Орехов С. А. Статистика. М.: Эксмо, 2010.
10. Булатов В. П., Черезова И. П., Макарова Т. П., Шаммасов Р. З. Гематология детского возраста. Ростов-на-Дону: Феникс. Казань: Казанский государственный медицинский университет, 2006. С. 37–39.

Клещевой энцефалит в клинической практике врача

В. Г. Кузнецова¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Краснова, доктор медицинских наук, профессор

Н. Г. Патурина, кандидат медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. Для успешной борьбы с клещевым энцефалитом необходимо широкое применение специфической профилактики в эндемичных очагах. Многообразие генотипов вируса клещевого энцефалита обуславливает полиморфизм клинических проявлений болезни, что диктует неотложность мер по ранней диагностике и лечению.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, этиология, эпидемиологическая обстановка, патогенез, классификация, клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика.

Abstract. For a successful fight against tick-borne encephalitis requires extensive use of specific prophylaxis in endemic foci. Diversity of genotypes borne encephalitis virus causes clinical illness polymorphism, which dictates the need for urgent action on early diagnosis and treatment.

Keywords: tick-borne encephalitis, etiology, epidemiology situation, pathogenesis, classification, clinical picture, diagnosis, treatment, prophylaxis.

Природно-очаговые трансмиссивные клещевые инфекции характеризуются масштабностью распространения, этиологическим полиморфизмом, многообразием нозологических форм и клинических проявлений. Сегодня доказано, что клещи, обитающие в лесах, садоводствах, парках, могут быть заражены разными возбудителями, такими как вирус клещевого энцефалита (КЭ), боррелии, риккетсии, эрлихии, бабезии [1]. Из обширной группы природно-очаговых клещевых инфекций наибольшую актуальность представляет КЭ.

КЭ — острая вирусная природно-очаговая трансмиссивная инфекционная болезнь, возбудитель которой передается главным образом иксодовыми клещами, характеризующаяся преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС) и полиморфизмом клинических форм болезни.

Первое описание клинической картины КЭ принадлежит отечественному врачу-неврологу А. Г. Панову [2], возбудитель КЭ был открыт Л. А. Зильбером в 1937 г. Большой вклад в изучение КЭ внесли М. П. Чумаков, Е. Н. Левкович, А. Н. Шаповал, А. К. Шубладзе и другие выдающиеся отечественные ученые [3, 4].

Ареал КЭ охватывает частично или полностью территории 18 европейских и 4 азиатских стран. Природные очаги КЭ имеются в Венгрии, Польше, Германии, Чехии, Словакии, Швейцарии, Украине, Белоруссии, Казахстане, Литве, Латвии, Молдавии. Но большая часть ареала находится в РФ, который простирается от дальневосточных до северо-западных регионов европейской части России [4–6]. В последние три десятилетия эпидемиологическая обстановка в РФ характеризуется рядом изменений: расширением ареала вируса; увеличением численности клещей в природе; ростом заболеваемости не в таежных и лесостепных районах, а в городах и пригородах среди, в основном, не привитого населения. Так, 70–80% заболевших лиц — не вакцинированные городские жители, посещающие леса, 10–20% больных заражаются КЭ в городских парках и скверах. Отмечается стремительный рост заболеваемости в некоторых регионах, прежде всего в Западной

и Восточной Сибири, на долю которой приходится до 56–60% от общей суммы заболеваний КЭ в России [3–5].

Этиология клещевого энцефалита

Вирус КЭ относится к экологической группе арбовирусов, семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*. Вирус имеет сферическую форму, основу вириона составляет нуклеокапсид, состоящий из РНК и структурного белка С. Нуклеокапсид окружает суперкапсидная липопротеиновая оболочка, в состав которой входят М-мембранный протеин и гликопротеин Е, индуцирующий синтез вируснейтрализующих антител и антигематоглининов. Существует более 100 штаммов вируса КЭ, которые разделены на 6 генотипов: генотип 1 — дальневосточный; генотип 2 — западный; генотип 3, к которому отнесены 2 штамма (Вергина (Греция) и штамм, выделенный в Турции); генотип 4 — восточно-сибирский; генотип 5 — урало-сибирский; генотип 6 — впервые выделен в составе восточно-сибирского штамма 886–84 [3]. На территории России доказана циркуляция не менее 3 антигенных вариантов вируса: дальневосточный, восточно-сибирский, урало-сибирский [3–5]. Вирус КЭ довольно стоек к низким температурам: при минус 150 °С сохраняет жизнеспособность до года, в высушенном состоянии — много лет. В молоке при температуре холодильника сохраняется в течение 2 нед, в сметане и масле вирус обнаруживается до 2 мес, при плюс 60 °С он погибает лишь спустя 20 мин.

Эпидемиология

Основным резервуаром вируса КЭ являются иксодовые клещи *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*, а также клещи других видов (*Ixodes ovatus*, *Ixodes hexagonus*, *Ixodes arboricola*, *Haemaphysalis punctata*, *Haemaphysalis concinna*, *Dermacentor marginatus* и др.), но их эпидемическая роль невелика. Дополнительным резервуаром вируса являются около 300 видов позвоночных животных: грызуны (полевая мышь, бурундук, заяц, еж, бурундук), дикие (волк) и домашние (козы, коровы) животные, птицы (дрозд, шегол, зяблик, чечетка). Для клещей характерен сложный цикл развития (имаго — личинка — нимфа — имаго). Каждая фаза развития способна нападать и насыщаться на животных многих видов. Вирус КЭ пожизненно сохраняется во всех фазах, по ходу мета-

¹ Контактная информация: ydif@mail.ru

морфофа переносчиков он может передаваться трансвариально, а также от одной фазы развития к другой. Для КЭ характерна строгая весенне-летняя сезонность заболевания. Основным механизмом заражения при КЭ является трансмиссивный, при котором в процессе кровососания клеща вирус проникает в организм человека. Заболевания наблюдаются и у лиц, которые снимали лишь ползающих клещей. Заражение может произойти алиментарным путем, при употреблении сырого козьего или коровьего молока, а также продуктов, приготовленных из молока (сметана, творог, масло). В настоящее время доказано, что возможна передача КЭ через переливание крови, пересадку органов и стволовых клеток, при кормлении грудью, при работе с биологическим материалом в лабораторных условиях, возможно трансплацентарное заражение плода [7].

Патогенез

При трансмиссивном пути заражения первоначальным субстратом, в котором происходит репродукция вируса, является кожа и подкожная клетчатка, а при алиментарном заражении — ткани желудочно-кишечного тракта, а также региональные и отдаленные лимфатические узлы и экстракневральные клеточные элементы различных внутренних органов, где создается депо вируса. Вирусемия при КЭ имеет двухволновой характер. Первая волна вирусемии — кратковременная резорбтивная вирусемия, вторая — в конце инкубационного периода, которая совпадает с периодом размножения вируса во внутренних органах и появлением его в ЦНС. В случае алиментарного пути заражения имеются некоторые особенности: незначительная, частичная инактивация вируса в желудке и кишечнике, первичное размножение в тканях пищеварительного тракта, более позднее развитие вирусемии и ее меньшая интенсивность. Вирус обладает пантропными свойствами и с током крови попадает во внутренние органы, где реплицируется (железы внешней и внутренней секреции: слезные, околоушные, поджелудочная, в том числе островки Лангерганса, железы слизистой желудка и толстой кишки, гипofиз, эпифиз, надпочечники, мышечная ткань, ткани ретикуло-эндотелиальной системы). Тропизм вируса к лимфатической ткани, репликация в лимфоидных органах приводит к альтерации, разрушению лимфоидной ткани и формированию иммунодефицитного состояния и подавлению защитных сил организма. В дальнейшем прогрессирующая воспалительная реакция в мозге развивается на фоне иммунодефицита, когда происходят воспалительные и некротические процессы во всех отделах нервной системы, воспалительная реакция соединительной ткани, пролиферативная реакция глии в результате прямого повреждающего действия вируса и опосредованного действия (киллерный эффект иммунных Т-клеток, распознающих и лизирующих вирусинфицированные клетки) [4, 8]. При КЭ бурно развиваются воспалительные процессы во всех отделах нервной системы. Но наиболее грубые изменения отмечаются в шейном и грудном отделах спинного мозга и в продолговатом мозге (поражаются нейроны, главным образом двигательные). По преимущественной локализации патоморфологических изменений КЭ можно характеризовать как полиоэнцефаломиелит или панэнцефалит.

Хроническое (прогредиентное) течение возникает у 1–2% людей, перенесших острые формы КЭ, а иногда и без них. В его основе лежит длительная, многолетняя персистенция в организме человека вируса. Персистенция вируса КЭ основана на различных механизмах, которые еще до конца не вскрыты: развитие прогредиентного течения КЭ обусловлено штаммовыми особенностями вируса, антигенным дрейфом, индивидуальными особенностями иммунологической реактивности человека и др. Персистенция вируса КЭ в организме может

сопровождаться и не сопровождаться клинической манифестацией. Течение хронического КЭ может быть прогрессирующим или сопровождаться периодами ремиссий и обострений.

КЭ может протекать в различных клинических формах — от бессимптомных до тяжелых очаговых форм с параличами и пожизненными остаточными явлениями. Вероятность развития и характер течения КЭ зависят как от свойств инфицирующего вируса, функционального состояния клеток ЦНС, характера фоновой патологии, так и от генетически детерминированной реактивности хозяина: подверженность заболеванию КЭ и, наоборот, резистентности к нему в зависимости от пола, возраста, групп крови и антигенов главного комплекса гистосовместимости. Так, чаще болеют лица мужского пола, молодого возраста и 0 (I) группы крови; более устойчивы к заболеванию женщины старше 50 лет с АВ (IV) группой крови. Чаще у больных КЭ встречаются антигены HLA A2, A3, A28, B16, B18. Причем не столько отдельные антигены, сколько их определенные сочетания определяют предрасположенность к развитию той или иной формы КЭ [9].

Иммунитет после перенесенного КЭ является стойким и длительным. Однако повторные случаи заболеваний КЭ встречаются. Возможны заболевания КЭ людей, имеющих постинфекционный иммунитет, возможно заболевание людей, имеющих иммунитет вследствие естественной иммунизации (среди людей, проживающих в природном очаге) и вакцинированных против КЭ [3, 4, 6].

Клиническая картина

Инкубационный период колеблется от 2 до 35 и более дней, средний — 7–14 дней. В зависимости от выраженности и преобладания общеинфекционных, менингеальных или очаговых симптомов поражения ЦНС различают лихорадочную, менингеальную, менингоэнцефалитическую (очаговую или диффузную), полиоэнцефалитическую, полиоэнцефаломиелитическую, полиомиелитическую формы и двухволновое течение (с указанием формы второй волны) [4]. В классификациях, предложенных в разные годы различными авторами, фигурировала полирадикулоневритическая форма. Однако эта форма не ассоциируется с КЭ, так как вирус КЭ не может вызывать первичного поражения периферических нервов (аксонов). Полирадикулоневритические синдромы, наблюдаемые у больных после укусов клещей, относятся, вероятно, к клиническим проявлениям иксодового клещевого боррелиоза, очаги которого часто сопряжены с очагами КЭ, и нередко микстинфекции — КЭ и иксодовый клещевой боррелиоз [4].

Лихорадочная форма в большинстве случаев характеризуется благоприятным течением. Заболевание начинается остро с появлением лихорадки до 37–39 °С и выше, сохраняющейся в среднем 1 до 5 дней. Основным клиническим ее проявлением является общеинфекционный синдром, который проявляется головной болью различной интенсивности, головокружением, слабостью, недомоганием, нарушением сна (сонливостью или бессонницей), миалгиями, особенно в шейно-плечевой и поясничной области, ногах, артралгиями, нередко отмечается тошнота, одно-, двухкратная рвота.

Характерен внешний вид больного: гиперемия кожи лица, шеи и груди, слизистой зева, инъекция склер и конъюнктив. Неврологические симптомы обычно слабо выражены или остаются без отклонений от нормы. Иногда отмечается менингизм: умеренно или легко выраженные менингеальные симптомы (ригидность шеи, слабо выраженный симптом Кернига), не сопровождающиеся воспалительными изменениями ликвора. Таким образом, лихорадочная форма КЭ не имеет патогномоничных черт и проявляется симптомами, присущими многим инфекционным заболеваниям.

Клиническая картина менингеальной формы складывается из общеинфекционного и менингеального синдромов. Общеинфекционные симптомы выражены более ярко, чем при лихорадочной форме. Температура нередко поднимается до 38–40 °С и выше. В первые дни болезни больные часто жалуются на слабость, озноб, боли в мышцах и суставах. Характерны интенсивные головные боли, головокружение, тошнота, однократная или многократная рвота, светобоязнь, общая гиперестезия. Больные вялые, заторможены. Менингеальные симптомы сохраняются на протяжении всего лихорадочного периода, и иногда они определяются и при нормальной температуре. Изменения в спинномозговой жидкости носят воспалительный характер: умеренный лимфоцитарный плеоцитоз с количеством клеток от 100 до 300 в 1 мм³. Ликвор бесцветный, прозрачный или слегка опалесцирующий. Общее количество белка в ликворе или нормально, или умеренно увеличено. Внутрочерепное давление повышено до 200–300 мм водного столба. Изменения в ликворе, возникшие в остром периоде болезни, могут сохраняться длительное время и в периоде реконвалесценции.

При менингоэнцефалитической форме лихорадка достигает высоких цифр — 39–40 °С, длительность лихорадочного периода от 6 до 18 дней, отмечается озноб, слабость, разбитость, боли в мышцах и суставах. С первых дней болезни выражена сильная головная боль, головокружение, тошнота, рвота, больные становятся вялыми, заторможенными, сонливыми. Нередко наблюдается бред, галлюцинации, психомоторное возбуждение, утрата ориентации в месте и времени, обморочные состояния. У некоторых больных может развиваться судорожный синдром. Менингеальные симптомы с первых дней у большинства больных положительные (ригидность мышц затылка и симптомы Кернига, Брудзинского). При исследовании ликвора в остром периоде отмечается лимфоцитарный плеоцитоз и повышенное содержание белка. Симптомы очагового поражения головного мозга появляются обычно на 3–5 день болезни. Они разнообразны как по характеру, так и по степени выраженности. У одних больных может развиваться какой-либо один синдром, у других их может быть несколько, поэтому данную форму КЭ подразделяют на очаговую и диффузную с обозначением ведущих синдромов [4]. Преобладающими являются синдром поражения двигательных структур с центральными парезами и параличами, подкорковые гиперкинезы, судороги, нарушение функций глазодвигателей, бульбарные симптомы и др.

Полиоэнцефалитическая, полиоэнцефаломиелитическая и полиомиелитическая формы встречаются реже указанных выше форм КЭ. Это очень тяжелые формы, часто приводящие к смерти или тяжелой инвалидизации больных. Общеинфекционный синдром при этих формах может быть выражен менее ярко, чем при менингоэнцефалитической и менингеальной формах.

Для полиоэнцефалитической формы типичен бульбопонтинный синдром (сочетание поражения черепно-мозговых нервов и бульбарных расстройств). Обычно в процесс вовлекаются языкоглоточный, блуждающий, подъязычный нервы, реже вовлекается в процесс моторное ядро тройничного нерва и ядро лицевого нерва. Еще реже поражаются ядра глазодвигательного нерва. Витальную опасность представляет поражение дорзальных ядер блуждающих нервов («дыхательный центр»), что приводит к нарушению дыхания по центральному типу. Нередки мозжечковые расстройства (шаткость походки, интенционное дрожание, нистагм), анизокария, птоз, парезы мимической мускулатуры.

Полиомиелитическая форма КЭ проявляется развитием вялых поражений мышц (чаще ассиметричных) шеи и преимущественно проксимальных отделов плечевого пояса — мышц

надплечий, лопаток, верхней половины передней поверхности грудной клетки, плеч, что ведет к атрофии мышц. С поражением мышц шеи связан симптом «свисающей головы» — невозможность удержания головы в вертикальном положении. Нередко оказывается парализованной и мускулатура диафрагмы, иннервируемая диафрагмальным нервом, что приводит к нарушению дыхания по периферическому типу. Одновременно с парезами и параличами возникают проводниковые расстройства.

Полиоэнцефаломиелитическая форма КЭ характеризуется симптомами энцефалита, поражениями двигательных нейронов ствола мозга (чаще бульбарных нервов) и спинного мозга (чаще шейного, редко — поясничного утолщения). Отмечается быстрое нарушение сознания, парез мышц языка и глотки, вялый шейно-плечевой паралич. В тяжелых случаях присоединяются нарушения частоты и ритма дыхания, сердечно-сосудистой деятельности. Реже может развиваться панэнцефаломиелит с поражением всех ядер черепных нервов, тетрапарезом, судорожным синдромом, атаксией. При этой форме характерен медленный и неполный регресс вялых параличей, летальность достигает 30%.

Развитие двухволновой формы КЭ зависит от многих причин: особенностей вируса, особенностей макроорганизма и др. Первая лихорадочная волна начинается остро и соответствует клинической картине лихорадочной формы, ее продолжительность колеблется от 3 до 15 дней. После снижения температуры в безлихорадочном периоде состояние больных улучшается, но часто их беспокоит слабость, утомляемость, раздражительность. Период апирекии длится от 3 до 22 дней, затем наступает вторая лихорадочная волна, во время которой общеинфекционный синдром выражен более грубо и состояние больных тяжелее, чем в первую волну. Появляются симптомы, свидетельствующие о вовлечении в процесс оболочек и вещества мозга. Таким образом, вторая волна протекает по типу любой из клинических форм одноволнового течения, чаще по типу менингеальной или менингоэнцефалитической, ее длительность колеблется от 3 до 20 дней. В первую лихорадочную волну цитоз остается нормальным. Вторая лихорадочная волна всегда сопровождается лимфоцитарным плеоцитозом, умеренным повышением количества белка, повышением спинномозгового давления.

Хроническое течение КЭ чаще встречается в детском и молодом возрасте. Факторами риска развития хронического течения КЭ являются тяжело протекающие формы острого периода с грубой очаговой неврологической симптоматикой, а также интеркуррентные инфекции, алкоголизм, черепно-мозговые травмы и другие фоновые заболевания. Чаще прогрессивное течение развивается в первый год после острого периода, но может возникнуть и позже — даже через 5, 15 и более лет [3, 4]. Прогрессивное течение КЭ обычно начинается постепенно, в большинстве случаев общее состояние больного страдает незначительно. Основными проявлениями являются нарастающие симптомы очагового поражения нервной системы: полиомиелитический, энцефалополиомиелитический, гиперкинетический синдромы, боковой амиотрофический склероз, кожно-нервная эпилепсия, симптоматическая эпилепсия.

Диагностика клещевого энцефалита

Диагностика КЭ базируется на данных анамнеза (укус клеща, пребывание в лесной зоне, употребление сырого козьего или коровьего молока) и лабораторной диагностики, основанной на исследовании крови и спинномозговой жидкости методом ИФА с определением антител против вируса КЭ классов IgM и IgG и антигенов вируса и выявлении вирусной РНК методом ПЦР.

Таблица

Вакцины против КЭ и схемы иммунизации

Вакцина	Способ введения, доза	Первичный курс	Ревакцинация	Экстренная схема
Вакцина КЭ ФГУП ПИПВЭ им. М. П. Чумакова (Москва)	В/м или п/к; 0,5 мл	С 3 лет двукратно с интервалом 1–7 мес	Через 12 мес — 1-я прививка; последующие прививки — каждые 3 года по 1 инъекции	Двукратно с интервалом 2 нед
ЭнцеВир МГУП «Микроген» НПО «Вирион» (Томск)	В/м или п/к; 0,5 мл	С 3 лет двукратно с интервалом 5–7 мес	Через 12 мес — 1-я прививка; последующие прививки — каждые 3 года по 1 инъекции	Двукратно с интервалом 2 нед
ФСМЕ-ИММУН; ФСМЕ-ИММУН Джуниор (фирма «Бакстер», Австрия)	В/м или п/к; взрослым 0,5 мл, детям — 0,25 мл	С 1 года двукратно (интервал — 1–3 мес)	Через 9–12 мес — 1-я прививка; последующие прививки — каждые 3 года по 1 инъекции	2 прививки с интервалом 2 нед, ревакцинация через год и далее каждые 3 года
ЭнцеПур взрослый, Энцепур детский (фирма «Новартис Вакцины и Диагностика» (Германия))	В/м 0,5 мл	Двукратно с интервалом 1–3 мес	Через 9–12 мес — 1-я прививка; последующие прививки — каждые 3–5 лет по 1 инъекции	3 прививки с интервалом 0–7–21 день, 1 ревакцинация через 12–18 мес

Примечание: в/м — внутримышечно; п/к — подкожно.

Лечение

Учитывая избирательный тропизм вируса КЭ к моторным структурам ЦНС, необходимо в остром периоде болезни максимально ограничить двигательную активность больного — строгий постельный режим до исчезновения симптомов интоксикации. В РФ для лечения КЭ рекомендуется применение противоклещевого иммуноглобулина, содержащего специфические антитела к вирусу КЭ в титре 1:80–1:160. Однако этот метод лечения КЭ в настоящее время является дискуссионным. Отсутствует доказательная база по эффективности иммуноглобулина в терапии больных КЭ. Иммуноглобулин не проникает через гематоэнцефалический, тканевые и клеточные барьеры, следовательно, нецелесообразно его применение при наличии очаговой симптоматики и менингите. При введении его больным с развившимися признаками вовлечения в процесс ядер ствола мозга высока опасность развития иммунопатологических реакций. Иммуноглобулин с титром антител 1:80–1:160 к вирусу КЭ целесообразно вводить лишь в ранние сроки болезни, при выраженном общеинфекционном синдроме (1–3 день) взрослым в количестве 6 мл внутримышечно в течение 3–4 дней. Для противовирусного лечения КЭ используется также рибонуклеаза (РНКаза) — ферментный препарат, приготовленный из тканей поджелудочной железы крупного рогатого скота. РНКаза проникает через тканевые и клеточные барьеры, внутриклеточно вступает в контакт с РНК вируса КЭ, не защищенной в процессе репликации белковой оболочкой, нарушает ее структуру и прекращает репликацию вируса. РНКаза рекомендуется вводить внутримышечно в разовой дозе 30 мг через 4 часа (суточная доза 180 мг, курс лечения — до нормализации температуры тела и еще 2 суток). Этиотропная противовирусная терапия включает применение рекомбинантного интерферона: Реаферон по 1 млн МЕ 2 раза в сутки внутримышечно в течение 7 дней, затем по 1 млн МЕ 1 раз на 10-й, 13-й, 16-й и 19-й дни; Реаферон-ЕС-Липинт (липосомальная форма интерферона) перорально по 500 тыс. МЕ 2 раза в день в течение 5 дней. Препараты интерферона рекомендуется сочетать с пероральным курсом рибавирина (300–400 мг 2 раза в сутки), оказывающего прямое противовирусное действие на РНК и ДНК вирусов. Сроки его приема определяются клинической формой болезни, чаще 5–7 дней.

Выбор средств патогенетической терапии зависит от формы КЭ. Так, лихорадочная форма в большинстве случаев не требует дополнительного лечения, при необходимости применяют анальгетики; назначают также аскорбиновую кислоту до 1,0 г в сутки. При менингеальной форме рекомендуется ограничение жидкости до 1200–1500 мл/сут, дегидратационная (Диакарб), по показаниям инфузионная терапия. При развитии очаговых форм — заме-

стительная терапия, протезирующая витальные функции (искусственная вентиляция легких); купирование отека мозга: глюкокортикостероиды, осмодиуретики при развитии симптомов дислокации мозга; ранняя нутритивная поддержка в виде энтерального, а по необходимости и парентерального питания. В периоде ранней реконвалесценции показаны ноотропы, поливитамины, особенно группы В, адаптогены, нейрометаболиты.

Профилактика

Наиболее надежным способом специфической профилактики КЭ является проведение иммунизации с помощью вакцин, зарегистрированных в России (табл.), а также экстренная серопротекция с помощью специфического иммуноглобулина [6, 7, 10]. Вакцинацию проводят лицам, проживающим в очагах с высокой интенсивностью заражения. Все вакцины обладают высокой иммуногенной активностью и создают иммунитет у 80–96% привитых через 2 нед после введения последней дозы. Вакцинацию проводят по плановой или экстренной схеме (табл.). Экстренную специфическую профилактику противоклещевым иммуноглобулином выполняют лицам, укушенным инфицированным клещом, — внутримышечно или подкожно в дозе 0,1 мл/кг массы тела в течение 72 часов после укуса. Иммуноглобулин циркулирует до 4 недель. Введение его через 48 час после укуса снижает защитный эффект вдвое, введение через 4 суток не целесообразно. ■

Литература

1. Усков А. Н., Лобзин Ю. В., Бургасова О. А. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, бабезиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России // Инфекционные болезни. 2010. Т. 8. № 2. С. 83–88.
2. Панов А. Г. Клиника весенне-летних энцефалитов // Невропат и псих. 1938. № 7, 6. С. 18–32.
3. Борисов В. А., Малов И. В., Ющук Н. Д. Клещевой энцефалит. Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 2002. 184 с.
4. Иерусалимский А. П. Клещевой энцефалит. Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 2001. С. 359.
5. Злобин В. И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики // Вопр. вирусологии. 2005. № 3. С. 32–36.
6. Скрипченко Н. В., Иванова Г. П. Клещевые инфекции у детей: Рук. для врачей. М.: Медицина, 2008. С. 424.
7. Скрипченко Н. В. Клещевой энцефалит у детей: диагностика, лечение и профилактика // Terra Medica. 2010. № 1. С. 5–11.
8. Ратникова Л. И., Тер-Багдасарян Л. В., Миронов И. Л. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита // Эпидемиология и инфекц. болезни. 2002. № 5. С. 41–45.
9. Черницына Л. О., Коненков В. И., Иерусалимский А. П. и др. Прогнозирование предрасположенности и резистентности к заболеванию клещевым энцефалитом: метод. рекомендации. Новосибирск, 1993. 43 с.
10. Попов И. В., Хаит С. М. Клещевой энцефалит: этиология, вакцинация, профилактика // Terra Medica. 2011. № 1. С. 15–19.

Эпилепсия в детском возрасте

В. М. Студеникин, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

ФГБУ «НЦЗД» РАМН, Москва

Резюме. Эпилепсия — общее название группы хронических пароксизмальных болезней головного мозга, проявляющихся повторными судорожными или другими (бессудорожными) стереотипными припадками, сопровождающихся разнообразными (патологическими) изменениями личности и снижением когнитивных функций. Приведена классификация эпилепсии, рассмотрены этиология и патогенез заболевания в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, хронические пароксизмальные церебральные нарушения, эпилепсия, классификация, этиология, патогенез.

Abstract. Epilepsy is the common name for the group of chronic paroxysmal cerebrum diseases that are manifested by repeated convulsive or other (non-convulsive) stereotyped attacks followed by diverse (pathologic) personality changes and reduction of cognitive functions. Epilepsy classification is provided, aetiology and pathogenesis of the disease in childhood are reviewed.

Keywords: children, chronic paroxysmal cerebral disturbances, epilepsy, classification, aetiology, pathogenesis.

Часть 4. Начало статьи читайте в № 6, 8 и 10, 2014 год

Эпилепсии у детей дошкольного возраста (4–6 лет)

Для детей дошкольного возраста характерен дебют идиопатической парциальной эпилепсии с лобными пароксизмами, доброкачественной затылочной эпилепсии с ранним дебютом (синдром Панайотопулоса), а также синдрома Ландау–Клеффнера.

Идиопатическая парциальная эпилепсия с лобными пароксизмами

Болезнь впервые описали А. Beaumanoir и А. Nahory (1983). Возраст пациентов к моменту дебюта эпилепсии составляет 2–8 лет. На этот тип эпилепсии приходится около 11% случаев всех идиопатических фокальных эпилепсий. Болезнь манифестирует в виде нескольких типов приступов: дневных (сложные парциальные, моторные автоматизмы, иногда абсансоподобные) и ночных (гемифациальные моторные приступы, версивные, иногда с «посткризисным» дефицитом и/или вторично-генерализованными припадками). Частота приступов варьирует от 1 эпизода в месяц до 1 припадков за несколько недель (продолжительность активного периода болезни составляет от 1 года до 6 лет). Данные ЭЭГ достаточно гетерогенны и не имеют единого специфического паттерна (у части пациентов ЭЭГ-изменения сопоставимы с таковыми при доброкачественной детской эпилепсии с центротемпоральными пиками; у других имеется только очаговая медленная активность; в иктальном периоде регистрируются перемежающиеся лобные разряды). Прогноз болезни довольно благоприятен (спонтанная ремиссия). Транзиторное снижение когнитивных функций (кратковременной памяти, оперативных функций и др.) отмечается в течение активного периода заболевания; затем они постепенно восстанавливаются [3–6].

Доброкачественная затылочная эпилепсия с ранним дебютом (Панайотопулоса синдром)

Одна из доброкачественных затылочных эпилепсий детского возраста. Болезнь дебютирует в возрасте от 1 года до 14 лет (пик встречаемости в 4–5-летнем возрасте); встречается примерно в 2 раза чаще, чем вариант Гасто. Характерны автономные ночные приступы; вследствие вегетативной симптоматики и тошноты припадки плохо распознаются. На ранних стадиях болезни отмечаются девиация глаз и поведенческие расстройства (в 50% случаев приступы могут приобретать судорожный характер). Продолжительность приступов составляет 5–10 мин; у 35–50% пациентов они переходят в автономный фокальный эпилептический статус (иногда с вторичной генерализацией). При ЭЭГ регистрируются пики или пароксизмальные разряды. У двух третей пациентов отмечается по меньшей мере одно ЭЭГ-исследование с признаками затылочных пароксизмов (чаще всего — затылочных пиков); у оставшейся трети больных отмечаются только внезатылочные пики или короткие генерализованные разряды. Примерно в 33% случаев у детей с синдромом Панайотопулоса на ЭЭГ регистрируются мультифокальные пики в двух и более церебральных областях (единичные пиковые очаги считаются редкостью). Прогноз при синдроме Панайотопулоса в отношении длительной ремиссии и когнитивных функций сравнительно благоприятен. Лечение доброкачественной затылочной эпилепсии с ранним дебютом преимущественно нацелено на контроль приступов в острой фазе (диазепам) [3–6].

Синдром Ландау–Клеффнера (приобретенная эпилептическая афазия)

Подавляющее число случаев заболевания приходится на возраст 4–5 лет, хотя болезнь (приобретенная афазия и эпилептиформные разряды в височных/теменных областях мозга) может дебютировать и раньше —

на втором или третьем году жизни. Причина этого сравнительно редкого состояния неизвестна. Синдром Ландау—Клеффнера характеризуется утратой речевых навыков (афазия импрессивная и/или экспрессивная). Указанные речевые нарушения, а также слуховая агнозия появляются у детей, не имевших ранее отклонений со стороны психомоторного и речевого развития. Сопутствующие эпилептические припадки (фокальные или генерализованные тонико-клонические судороги, атипичные абсансы, парциальные сложные, редко — миоклонические) регистрируются у 70% пациентов. У части детей отмечаются нарушения поведения. В остальном в неврологическом статусе у пациентов выраженные нарушения обычно отсутствуют. Специфический ЭЭГ-паттерн для синдрома Ландау—Клеффнера не характерен; регистрируются эпилептиформные разряды в виде повторных пиков, острых волн и пик-волновой активности в височных и теменно-затылочных областях головного мозга. Эпилептиформные изменения в состоянии сна усиливаются или отмечаются исключительно во время сна. Хотя прогноз синдрома Ландау—Клеффнера сравнительно благоприятен, дебют болезни в возрасте до 2 лет всегда сопряжен с неблагоприятным исходом по обретению и/или восстановлению навыков речевого общения [3–5, 9].

Эпилепсии у детей школьного возраста и подростков

По достижении школьного возраста дети и подростки подвергаются риску подверженности целой группы возрастзависимых эпилепсий, среди которых наиболее актуальны детская абсансная, доброкачественная с центротемпоральными пиками, доброкачественная затылочная (вариант Гасто), ювенильная абсансная, ювенильная миоклоническая (синдром Янца) и целый ряд других форм болезни.

Детская абсансная эпилепсия (пикнолепсия)

Пик дебютов болезни приходится на ранний школьный возраст (около 7 лет), хотя детская абсансная эпилепсия может дебютировать с 2 до 12 лет. До наступления 3-летнего возраста дебютирует редко. Относится к идиопатическим формам болезни; все случаи считаются генетически детерминированными (аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью). Детская абсансная эпилепсия характеризуется частыми повторными приступами абсансов (до нескольких сотен за сутки). При этом абсансы представляют собой единственный или ведущий тип эпилептических приступов; вероятность появления генерализованных тонико-клонических судорог значительно ниже, чем при юношеской (ювенильной) абсансной эпилепсии. Диагностика детской абсансной эпилепсии осуществляется по клиническим проявлениям и данным ЭЭГ (типичный ЭЭГ-паттерн — вспышки генерализованной высокоамплитудной пик-волновой активности с частотой 3 за 1 сек, внезапно возникающие и плавно прекращающиеся). Прогноз при детской абсансной эпилепсии сравнительно благоприятен [3, 5, 6].

Доброкачественная эпилепсия детского возраста

с центротемпоральными пиками (роландическая эпилепсия)

Описана Р.Найрас и М.Беауссарт (1958). В возрастной группе 0–15 лет встречается с частотой 5–21 на 100 тыс. (8–23% от всех случаев эпилепсии),

являясь самой распространенной формой идиопатической эпилепсии у детей. Возраст детей к моменту дебюта роландической эпилепсии варьирует от 3 до 14 лет (пик — 5–8 лет). Случаи болезни у пациентов в возрасте до 2 лет исключительно редки. Болезнь проявляется в виде ночных тонико-клонических приступов с парциальным (фокальным) началом, а также дневных простых парциальных (исходящих из нижних корковых отделов — области центральной роландической борозды). Частота приступов обычно невысока. Для роландической эпилепсии характерна специфическая соматосенсорная аура (патологические ощущения в щечно-ротовой области), а также гиперсаливация, остановка речи, тонико-клонические или тонические судороги фациальной мускулатуры. Сознание в момент приступа пациентом не утрачивается. Для ЭЭГ-данных характерно наличие пик-волновых комплексов, локализованных в центрально-височных отделах. В интериктальном периоде у пациентов при ЭЭГ регистрируются специфические комплексы в виде высокоамплитудных 2-фазных пиков, сопровождаемых медленной волной. Роландические пики локализуются в одном или обоих полушариях (изолированно или группами: в средневисочных — T₃, T₄, или центральных — C₃, C₄ — областях). К моменту дебюта болезни психомоторное развитие детей является нормальным. Впоследствии болезнь характеризуется практически полным отсутствием неврологического и интеллектуального дефицита. У многих пациентов в подростковом возрасте наступает ремиссия; у незначительной части детей отмечаются нарушения когнитивных функций (вербальная память), а также различные речевые расстройства и снижение успеваемости (в школе) [3–6, 9].

Доброкачественная затылочная эпилепсия с поздним дебютом (вариант Гасто)

Фокальная форма идиопатической эпилепсии детского возраста (синдром Gastaut) с более поздним началом, чем при синдроме Панайотопулоса. Болезнь дебютирует в возрасте 3–15 лет, но пик приходится примерно на 8 лет. Характерны короткие по продолжительности приступы со зрительными нарушениями (простые и сложные зрительные галлюцинации), полной/частичной утратой зрения и иллюзиями, девиация глаз, вслед за которыми отмечаются клонические судороги, вовлекающие одну сторону тела. До 50% пациентов испытывают по окончании приступа мигренозные или мигреноподобные цефалгии. ЭЭГ-данные напоминают таковые при синдроме Панайотопулоса: в интериктальном периоде регистрируется нормальная основная активность фоновой записи в сочетании с эпилептиформными одно- или двухсторонними разрядами в затылочных отведениях в виде пик-волновых комплексов (высокоамплитудные двухфазные пики с основной негативной фазой и следующей за ней непродолжительной позитивной фазой) в сочетании с негативной медленно-волновой активностью. При открытии пациентом глаз эпилептиформная активность исчезает, но снова возобновляется через 1–20 сек после закрытия глаз. Прогноз при доброкачественной затылочной эпилепсии с поздним дебютом (вариант Гасто) сравнительно благоприятен, но, в связи с возможной фармако-резистентностью болезни, неоднозначен [3–5, 9].

Ювенильная (юношеская) абсансная эпилепсия

Юношеский вариант абсансной эпилепсии относится к идиопатическим генерализованным формам болезни.

В отличие от детской абсансной эпилепсии, болезнь обычно дебютирует в пубертатном, пре- или постпубертатном возрасте (9–21 год, чаще 12–13 лет). Болезнь проявляется типичными абсансами, миоклонусами или генерализованными тонико-клоническими судорогами. Вероятность дебюта в виде генерализованных тонико-клонических приступов при ювенильной абсансной эпилепсии несколько выше (41% случаев), чем при детской абсансной. Характерный для этого вида эпилепсии ЭЭГ-паттерн имеет вид пик-волновой активности с частотой 3 Гц — симметричный и билатерально-синхронизированный. Полипик-волновая активность, встречающаяся у части пациентов, должна настораживать в плане трансформации болезни в юношескую миоклонус-эпилепсию. Прогноз относительно благоприятен — высока вероятность наступления ремиссии в позднем подростковом возрасте [3–6, 9].

Ювенильная (юношеская) миоклонус-эпилепсия (синдром Янца)

Болезнь описана D. Janz и W. Christian (1957) в качестве одного из подтипов идиопатической генерализованной эпилепсии (другое название: «импульсивный petit mal»). Обычно дебютирует в возрасте 8–26 лет (чаще в 12–18 лет). Отличительным признаком болезни являются миоклонические припадки. Характерны изолированные миоклонические подергивания в верхних конечностях, особенно вскоре после пробуждения. У большинства детей отмечаются генерализованные тонико-клонические приступы, а примерно у трети пациентов имеются абсансы. Припадки часто провоцируются депривацией сна. Миоклонические приступы сопровождаются короткими вспышками генерализованных пик-волновых или полипик-волновых комплексов при проведении ЭЭГ [3–5, 9].

Височная семейная эпилепсия

Этот генетически гетерогенный синдром характеризуется сравнительно доброкачественными простыми или сложными парциальными (фокальными) приступами с выраженной психической или автономной аурой. Болезнь обычно дебютирует на втором (примерно 11 лет) или в начале третьего десятилетия жизни (чаще у совершеннолетних индивидов). Обычно возникает на фоне нормального развития ЦНС. При МРТ головного мозга не обнаруживается каких-либо патологических структурных изменений в области гиппокампа или височных долей. Данные ЭЭГ позволяют зарегистрировать эпилептиформную активность в срединных и/или латеральных областях височных долей. Припадки при семейной височной эпилепсии чаще легко поддаются медикаментозному контролю традиционными антиэпилептическими препаратами [3–6, 9].

Мезиально-височная эпилепсия

Чаще дебютирует у подростков и проявляется лимбическими приступами. В типичных случаях у больных, в анамнезе у которых отмечались фебрильные судороги, после свободного от приступов интервала возникают височные припадки, которые в первое время хорошо поддаются медикаментозному контролю. Впоследствии, в подростковом возрасте или по достижении совершеннолетия, отмечаются рецидивы болезни. При МРТ головного мозга у пациентов может обнаруживаться склероз гиппокампа, что считается ключевым признаком этой формы эпилептического синдрома. Все лимбические припадки в большей или меньшей мере рефрактерны к фармакотерапии [3, 5].

Семейная мезиально-височная эпилепсия

Этот генетически детерминированный гетерогенный эпилептический синдром описали P. Heger и соавт. (2007). Болезнь дебютирует в различном возрасте, но чаще всего на втором десятилетии жизни. В отличие от описанной выше мезиально-темпоральной эпилепсии, у детей в анамнезе обычно отсутствуют указания на фебрильные судороги. В большинстве случаев у пациентов отмечаются простые фокальные приступы с появлением *déjà vu*, периодически ассоциированные с оглушенностью или тошнотой, в других случаях — сложные парциальные припадки с изменениями сознания и замираниями; реже имеют место вторично-генерализованные приступы. У части больных при МРТ отсутствуют признаки склероза гиппокампа или иных аномалий церебральных структур. Патологические изменения данных ЭЭГ примерно у половины пациентов отсутствуют. Менее половины случаев семейной мезиально-височной эпилепсии требуют проведения терапии антиэпилептическими препаратами [3, 5, 6].

Парциальная (фокальная) аутосомно-доминантная эпилепсия со слуховыми стимулами

Эта форма болезни фактически является одним из подтипов латеральной височной эпилепсии; она известна также под названием «телефонная эпилепсия». Болезнь дебютирует в возрасте 8–19 лет (чаще всего — на втором десятилетии жизни). Парциальная аутосомно-доминантная эпилепсия со слуховыми стимулами характеризуется слуховыми нарушениями (ощущение больным недифференцированных звуков и шумов), слуховыми галлюцинациями (изменения восприятия громкости и/или высоты звуков, голоса «из прошлого», необычное пение и т. д.). Помимо слуховых нарушений и галлюцинаций для этой формы болезни свойственны различные вегетативные расстройства, патологическая двигательная активность, а также многочисленные сенсорные и психические нарушения различной выраженности. В межприступном периоде при ЭЭГ у пациентов может наблюдаться пароксизмальная активность в височных или затылочных отведениях (или полностью отсутствовать) [3, 5, 9].

Эпилепсия с приступами *grand mal* при пробуждении

У детей дебют приступов при этой идиопатической генерализованной эпилепсии преимущественно происходит на втором десятилетии жизни. По проявлениям болезнь несколько напоминает ювенильную миоклонус-эпилепсию Янца. Развитие тонико-клонических приступов происходит исключительно или преимущественно после пробуждения (> 90% случаев) или вечером в периоде релаксации. Припадки вызываются депривацией сна. В отличие от миоклонус-эпилепсии Янца, миоклонии и абсансные приступы у пациентов с описываемой формой эпилепсии наблюдаются редко. ЭЭГ позволяет зарегистрировать генерализованную пик-волновую активность и признаки фотосенситивности (последние присутствуют не всегда) [3–6, 9].

Болезнь Унферрихта—Лундборга (балтийская или финская миоклонус-эпилепсия)

Эта редкая форма эпилепсии дебютирует у детей в возрасте от 6 до 13 лет (чаще примерно в 10-летнем возрасте). По своим проявлениям напоминает синдром Рамсея Ханта. Первыми симптомами являются судорожные приступы. Миоклонии присоединяются по прошествии 1–5 лет;

они отмечаются преимущественно в проксимальных мышцах конечностей, носят двухсторонний симметричный характер, но асинхронны. Миоклонии индуцируются фотосенсибилизацией. Выраженность миоклоний постепенно нарастает. Впоследствии происходит прогрессирующее снижение интеллекта (до степени деменции). На поздних этапах болезни у пациентов появляются признаки мозжечковой атаксии [3, 5, 6].

Ювенильный нейрональный цероидный липофуциноз тип III

Эта болезнь известна также под названием «прогрессирующая эпилепсия с умственной отсталостью» или «северная эпилепсия». Является представителем нейродегенеративных болезней накопления. Дебютирует в дошкольном (5–6 лет) или в школьном (7–10 лет) возрасте. Характеризуется манифестацией в виде генерализованных припадков (тонико-клонических судорог) или сложных парциальных (фокальных) приступов. По мере достижения пациентами пубертатного возраста частота приступов значительно уменьшается. В совершеннолетнем возрасте возможно достижение полной ремиссии по приступам [3, 5, 6, 9].

Катамениальная (менструальная) эпилепсия

При этой разновидности эпилепсии, не являющейся самостоятельной нозологической формой, возникновение приступов связано с фазами менструального цикла, подверженными влиянию многочисленных эндогенных и экзогенных факторов (предположительно, циклические изменения содержания в организме половых гормонов, нарушения водно-электролитного баланса, влияние полнолуния, колебания уровня антиэпилептических препаратов в крови). Для болезни характерна четкая зависимость от менструального цикла. По некоторым данным, среди девушек-подростков практически с равной частотой встречаются генерализованные формы болезни, ювенильная миоклонус-эпилепсия и ювенильная абсансная эпилепсия. Генерализованные судорожные пароксизмы обычно имеют тенденцию к учащению у всех пациентов с катамениальной эпилепсией [3, 5, 9].

Эпилепсии с точно не дифференцированным возрастным диапазоном дебюта

У части эпилепсий возрастные особенности дебюта считаются не определенными. Основные из них рассматриваются ниже.

Эпилепсия с миоклоническими абсансами

Болезнь чаще встречается в возрасте 5–10 лет и характеризуется клиническими проявлениями в виде абсансов, сочетающихся с интенсивными ритмичными двухсторонними клоническими или (реже) тоническими судорожными подергиваниями проксимальных мышц верхних и нижних конечностей, а также головы. Обычно сочетается с нарушениями психического развития и характеризуется фармакорезистентностью, что определяет неблагоприятный прогноз болезни. Считается, что диагноз эпилепсии с миоклоническими абсансами устанавливается пациентам, соответствующим критериям детской абсансной эпилепсии, но при этом абсансные приступы должны сопровождаться миоклоническими подергиваниями. Поддается терапии вальпроатами, этосуксимидом или ламотриджином (сочетание вальпроатов с ламотриджином или этосуксимидом считается более эффективным); отмена лечения возможна не ранее чем через

2 года после достижения полной ремиссии (клинико-инструментальной) [3–5, 9].

Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс

Относится к генетически детерминированным эпилептическим синдромам и представляет собой несколько типов эпилепсии (GEFS+ тип 1, GEFS+ тип 2, GEFS+ тип 3, GEFS+ тип 5, ФС с афебрильными приступами и GEFS+ тип 7). Считается, что при GEFS+, впервые описанной в 1997 году, установление диагноза эпилепсии не является обязательным. Генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами плюс обычно отмечается у детей в возрасте 1–6 лет. Средний возраст детей к моменту дебюта GEFS+ составляет около 12 месяцев. Болезнь проявляется в виде фебрильных судорог на фоне лихорадки и в форме иных эпилептических пароксизмов. Помимо рецидивирующих фебрильных судорог (классических тонико-клонических), GEFS+ характеризуется наличием афебрильных приступов; клиническая картина болезни может включать абсансы, миоклонии, миоклонически-астатические и атонические припадки. В большинстве случаев фенотипы GEFS+ оказываются доброкачественными (по достижении подросткового возраста приступы чаще элиминируются). По достижении совершеннолетия у отдельных пациентов могут отмечаться редкие приступы (под влиянием стрессов и депривации сна). Обычно детям с GEFS+ не требуется антиэпилептической фармакотерапии, хотя некоторые авторы рекомендуют использовать бензодиазепины (в остром приступе или с превентивной целью). Назначение вальпроатов показано лишь в случаях, когда GEFS+ персистирует после 6-летнего возраста, а ламотриджин используется в случаях, резистентных к вальпроатам [3, 5, 6, 9].

Доброкачественная психомоторная эпилепсия детского возраста, или доброкачественная парциальная эпилепсия с аффективными симптомами

Локализационно-обусловленная очаговая форма эпилепсии. По этиологии бывает криптогенной, семейной или симптоматической. Встречается у детей различного возраста (7–17 лет). Доброкачественная психомоторная эпилепсия характеризуется рецидивирующими приступами, исходящими из очагов в височной доли, чаще всего из мезиальной области. Для болезни типичен широкий спектр психических феноменов, включая иллюзии, галлюцинации, дискогнитивные состояния и аффективные нарушения. Большая часть сложных парциальных (фокальных) приступов исходит из височных долей. Для этой формы эпилепсии характерны моноформные приступы, начало в детском возрасте, возрастзависимое исчезновение всех клинических и ЭЭГ-проявлений [3–5, 9].

Атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия, или синдром псевдо-Леннокса

Преимущественно отмечается у детей в возрасте 2–6 лет (74% наблюдений). Примерно у четверти детей к моменту дебюта болезни отмечаются признаки отставания в речевом развитии. У мальчиков дебютирует раньше, чем у девочек. Характеризуется генерализованными малыми приступами (атонически-астатические, миоклонические, атипичные абсансы). Отличительным признаком болезни является исключительно выраженная активация эпилептических приступов во время сна. Основным типом приступов являются малые генерализованные (67%), у 28% пациентов отмечаются простые

парциальные приступы орофациальной области (или генерализованные тонико-клонические судороги, исходящие из орофациальной области). В дополнение к этому с различной частотой у детей встречаются следующие типы припадков (в порядке убывания): генерализованные тонико-клонические (44%), парциальные моторные (44%), односторонние (21%), версивные (12%), фокальные атонические (9%), сложные парциальные (2%). У незначительной части пациентов отмечается феномен эпилептического негативного миоклонуса. ЭЭГ-картина напоминает таковую при роландической эпилепсии (очаговые острые медленные волны и пики), но характеризуется генерализацией во время сна. В отношении приступов прогноз болезни благоприятен (все пациенты к 15-летнему возрасту «свободны от приступов»), но нередко у детей отмечается интеллектуальный дефицит различной степени выраженности (около 56% наблюдений) [3, 5].

Синдром Айкарди

Разновидность эпилептического синдрома, ассоциированного с мальформациями ЦНС (нарушения корковой организации, шизэнцефалия, полимикриярия. Синдром, описанный J. Aicardi и соавт. (1965), включает агенезию мозолистого тела с хориоретинальными нарушениями и характеризуется инфантильными флексорными спазмами. Поражает почти исключительно девочек, хотя известны 2 случая регистрации болезни у мальчиков с аномальным генотипом (оба ребенка имели по две X-хромосомы). Помимо эпилептических проявлений, для синдрома Айкарди типичны следующие патологические изменения: хориоретинальные лакунарные дефекты, полная или частичная агенезия мозолистого тела, пороки развития грудного отдела позвоночника, микрофтальмия, колобома зрительного нерва и др. Клинически синдром Айкарди характеризуется инфантильными спазмами (нередко с ранним дебютом) и парциальными (фокальными) эпилептическими приступами (в первые дни-недели жизни), а также выраженным отставанием в интеллектуальном развитии. Эпилептические приступы при синдроме Айкарди практически всегда оказываются фармакорезистентными. Прогноз заболевания неблагоприятен [3, 5–7, 9].

Электрический эпилептический статус медленно-волнового сна (ESES)

Эта разновидность эпилепсии известна также под другим названием (эпилепсия с постоянными пик-волновыми разрядами во время медленного сна, CSWS). Считается идиопатической эпилепсией и дебютирует у детей примерно с 2-летнего возраста. Клинически характеризуется фокальными, генерализованными тонико-клоническими и/или миоклоническими приступами, которые возникают в состоянии бодрствования или сна (наблюдаются не всегда). Впоследствии болезнь приводит к нарушениям речевого развития, расстройствам поведения, когнитивным дисфункциям различной выраженности. Диагноз устанавливается на основании данных ЭЭГ во время сна (специфический паттерн в виде непрерывной генерализованной пик-волновой активности); при этом эпилептиформная активность должна занимать 85–100% от общей продолжительности фазы медленного сна. В момент пробуждения ЭЭГ позволяет зарегистрировать наличие острых волн. Прогноз в плане исчезновения эпилептических приступов и ЭЭГ-

изменений относительно благоприятен (к пубертатному периоду), но у детей сохраняются нарушения когнитивных функций [3–6].

Лобная ночная аутономно-доминантная эпилепсия

Относится к изолированным эпилептическим синдромам. Дебютирует в возрасте до 20 лет (чаще примерно в 11-летнем возрасте). Припадки возникают при засыпании и/или просыпании (в виде коротких — до 1 мин, эпизодов гиперкинезов, с потерей сознания или без такового); эпилептическим приступам предшествует аура (ощущение страха, дрожь или соматосенсорные феномены). У 50–60% пациентов наблюдаются вторично-генерализованные судорожные припадки; примерно в четверти случаев приступы происходят в период бодрствования.

Иctalное ЭЭГ-исследование регистрирует острые и медленные волны или ритмичную низковольтажную быструю активность в лобных отведениях. В межприступном периоде данные ЭЭГ могут быть нормальными или периодически обнаруживать пики в лобных отведениях [3, 5, 9].

Заключение

Среди эпилепсий, встречающихся у детей любого возраста (0–18 лет), необходимо перечислить кожевниковскую эпилепсию (хроническая прогрессирующая парциальная эпилепсия, или *epilepsia partialis continua*), клинические проявления которой хорошо знакомы детским неврологам, а также локализационно-обусловленные формы эпилепсии (лобная, височная, теменная, затылочная) [3]. Последние относятся к симптоматическим и вероятно симптоматическим фокальным эпилепсиям, при которых широкий спектр симптоматики определяется локализацией эпилептогенного очага. ■

Продолжение статьи читайте в следующем номере.

Литература

1. Броун Т. Р., Холмс Г. Л. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: Изд-во БИНОМ. 2006. 288 с.
2. Мухин К. Ю., Петрухин А. С. Идиопатические формы эпилепсии: систематика, диагностика, терапия. М.: Арт-Бизнес-Центр, 2000. 319 с.
3. Эпилепсия в нейрорепедиатрии (коллективная монография) / Под ред. Студеникина В. М. М.: Династия, 2011, 440 с.
4. Child neurology (Menkes J. H., Sarnat H. B., Maria B. L., eds.). 7 th ed. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia-Baltimore. 2006. 1286 p.
5. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (Roger J., Bureau M., Dravet Ch., Genton P. et al, eds.). 4 th ed. (with video). Montrouge (France). John Libbey Eurotext. 2005. 604 p.
6. Encyclopedia of basic epilepsy research/Three-volume set (Schwartzkroin P., ed.). Vol. 1–3. Philadelphia. Elsevier/Academic Press. 2009. 2496 p.
7. Aicardi J. Diseases of the nervous system in children. 3 rd ed. London. Mac Keith Press / Distributed by Wiley-Blackwell. 2009. 966 p.
8. Chapman K., Rho J. M. Pediatric epilepsy case studies. From infancy and childhood through infancy. CRC Press / Taylor&Francis Group. Boca Raton—London. 2009. 294 p.
9. Epilepsy: A comprehensive textbook (Engel J., Pedley T. A., eds.). 2 nd ed. Vol. 1–3. Lippincott Williams&Wilkins/A Wolters Kluwer Business. 2008. 2986 p.

Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика, лечение

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор

А. И. Морозкина

М. Д. Утев

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье рассмотрены механизмы возникновения гиперпролактинемии. Представлены заболевания и состояния, при которых происходит повышение уровня пролактина. Изложены особенности клинической картины у детей и подростков, методы диагностики и лечения.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, дети, пролактинома, гинекомастия, остеопороз.

Abstract. The article describes the mechanisms of hyperprolactinemia. Presented diseases and conditions in which there is an increase in prolactin levels. Presented clinical features in children and adolescents, the methods of diagnosis and treatment.

Keywords: hyperprolactinemia, children, prolactinoma, gynecomastia, osteoporosis.

Часть 2. Начало статьи читайте в № 12, 2014 год

Симптоматическая ГП

Симптоматическая гиперпролактинемия возможна при врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Это большая группа заболеваний, имеющих тот или иной генетический ферментативный дефект различных ступеней биосинтеза стероидных гормонов, приводящий к недостаточной секреции кортизола. Дефицит кортизола стимулирует выработку в аденогипофизе АКТГ, что является причиной гиперплазии коры надпочечников. От уровня ферментативного нарушения зависит клиническая картина. При этих заболеваниях накапливаются предшественники андрогенов, которые стимулируют синтез П.

Имеется противоречивые данные относительно влияния андрогенов на секрецию П. Одни авторы считают, что неароматизированные андрогены (дигидротестостерон) не оказывают влияние на секрецию П, т. к. только у части больных с ГП повышается уровень ДГЭА и ДГЭА-С.

Другие связывают это с нарушением метаболизма андрогенов в надпочечниках под действием П, который регулирует его секрецию.

Подтверждением этого является факт обнаружения рецепторов к П во всех трех зонах коры надпочечников [10].

Частое повышение уровня П у пациентов с синдромом гиперандрогенемии свидетельствует о сочетании этих патологических состояний, каждое из которых может влиять друг на друга, формируя овариальную дисфункцию. Однако еще не решен вопрос о том, какое из состояний является причиной, а какое следствием.

В патогенезе синдрома поликистоза яичников придают значение нарушению гипоталамо-гипофизарной регуляции: избыточной секреции ЛГ, высокому соотношению ЛГ/ФСГ,

повышенному «опиодергическому» и пониженному дофаминергическому тону гипоталамуса. При сопутствующей ГП, субклинической или выраженной недостаточности щитовидной железы этот синдром встречается значительно чаще, чем в общей популяции.

Ожирение и гиперинсулинемия в 50–70% сочетается с ГП, однако конкретные причины пока не ясны и активно изучаются. Симптомами, сопутствующими ГП, являются дислипидемия с повышением уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышением уровня холестерина, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Показано, что потребление большого количества высококалорийной пищи приводит к снижению количества дофаминовых D₂-рецепторов в головном мозге, что снижает ингибирующий эффект дофамина на секрецию пролактина в гипофизе. Снижение калорийности пищи, напротив, повышает уровень дофамина в гипоталамусе и снижает возрастные потери дофаминовых рецепторов.

После лечения ГП агонистами дофамина происходит обратное развитие этих симптомов — снижение массы тела, коррекция дислипидемии и снижение уровня инсулина. Все это свидетельствует о высоком значении П как гормона, регулирующего жировой и углеводный обмен.

Ожирение при ГП предположительно связано с влиянием П на лептин. Лептин — гормон, синтезирующийся преимущественно в жировой ткани и регулирующий обмен липидов в организме. Среди его эффектов — снижение запаса липидов в адипоцитах при переедании, а также регуляция пищевого поведения (в виде снижения аппетита) при взаимодействии с рецепторами, расположенными в вентромедиальном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. П предположительно вызывает снижение чувствительности структур гипоталамуса к лептину, что приводит к развитию гиперфагии и гиперлептинемии.

¹ Контактная информация: smirnov-web@mail.ru

П может влиять на жировую ткань и напрямую. Он стимулирует пролиферацию и дифференцировку преадипоцитов, активирует метаболизм зрелых адипоцитов, увеличивая запасы висцеральной жировой ткани. Кроме того, П подавляет липолиз в адипоцитах путем снижения экспрессии в них фермента липопротеинлипазы, что также увеличивает запасы жира в адипоцитах.

П стимулирует пролиферацию β -клеток поджелудочной железы и секрецию ими инсулина, что приводит к развитию гиперинсулинемии. Определенный вклад в развитие инсулинорезистентности может вносить и гиперлептинемия. Лептин способен противостоять действию инсулина на глюконеогенез в печени и транспорт глюкозы в жировой ткани [11].

ГП отмечается при заболеваниях печени. Многие авторы (но не все) указывают на связь уровня П в крови и степени поражения печени (гепатоз, гепатит, цирроз, цирроз с осложнениями), при этом максимальный уровень пролактина наблюдается у больных с циррозом печени, осложненным энцефалопатией и асцитом.

Печень не играет роли в выведении П у здоровых людей. ГП при печеночной недостаточности, вероятно, связана с нарушением контроля за секрецией П в гипофизе. В результате нарушения детоксицирующей функции печени изменяется соотношение в крови ароматических аминокислот и аминокислот с разветвленной цепью. Это приводит к нарушению синтеза биогенных аминов в центральной нервной системе (ЦНС), образованию ложных нейротрансмиттеров. Продукция дофамина снижается, а продукция серотонина, наоборот, повышается. Оба этих факта могут увеличивать продукцию П.

Влияние дофамина также подтверждается тем фактом, что применение агонистов дофамина при печеночной недостаточности нормализует уровень пролактина.

Также цирроз печени сопровождается повышением концентрации эстрогена в крови (в результате повышенной периферической ароматизации тестостерона и, в меньшей степени, нарушения его элиминации в печени), что также может приводить к ГП.

Согласно другим данным повышение пролактина может быть связано с применяемыми при данных состояниях лекарственными препаратами [12].

При почечной недостаточности пролактин повышен в 30–50% случаев. ГП наблюдается как при проведении диализа (на данной стадии ГП наиболее выражена), так и на додиализном этапе, лишь после пересадки почек уровень П нормализуется. Причиной является нарушение биodeградации и выведения пролактина в почках. Почки — один из главных, но, по мнению некоторых авторов, не единственный орган, осуществляющий выведение пролактина. Также, возможно, играют роль нарушение дофаминергического контроля в связи с действием уремических токсинов на ЦНС и стимулирующее влияние повышенного уровня эстрогенов и ТТГ, вызванного почечной недостаточностью. ГП также может быть и компенсаторной, вызванной гиперкальциемией, так как П стимулирует образование 1,25 дигидроксивитамина D.

Применение ряда лекарственных препаратов, таких как нейролептики (галоперидол, перфеназин, сульпирид), блокирующие рецепторы дофамина, блокаторы кальциевых каналов (верапамил), подавляющие продукцию дофамина, резерпин, истощающие запас дофамина, а также метоклопромид и домперидон, являющиеся антагонистами рецепторов дофамина, имеют ГП среди своих нежелательных лекарственных реакций, вследствие нарушения дофаминергического контроля. Эстрогенсодержащие препараты (оральные контрацептивы) помимо истощения запаса дофамина стимулируют секрецию П непосредственно.

Антидепрессанты, типа ингибиторов обратного захвата серотонина (пароксетин, дезимипрамин), и ингибиторы моноаминоксидазы (моклубемид), замедляющие распад серотонина, вызывают ГП за счет повышения концентрации этого гормона. Определенная доля гиперпролактинемий обусловлена приемом опиоидных наркотиков, за счет увеличения секреции и потенцирования эффектов П [4].

Длительная ГП нередко сопровождается развитием остеопенического синдрома, который затрагивает как трабекулярную, так и кортикальную структуру кости. Остеопенический синдром у девушек с ГП может никак не проявляться клинически, что затрудняет своевременную диагностику данного осложнения. Однако боли в грудном и поясничном отделах позвоночника, периодические боли в тазобедренных суставах могут возникать даже на самых начальных стадиях изменений костной ткани и исчезают на фоне лечения агонистами дофамина. Остеопороз развивается не часто.

Механизм потери костной массы при ГП до конца не ясен. Считают, что он аналогичен механизму развития постменопаузального остеопороза, который характеризуется преобладанием активности резорбтивных процессов, и в его основе лежит недостаток эстрогенов. Есть данные о влиянии снижения концентрации андрогенов. Кроме того, предполагается, что П может увеличивать всасывание кальция путем стимуляции секреции 1,25 дигидроксивитамина D, однако существование данного механизма убедительно доказано только у животных. Наиболее подвержен остеопении при данном синдроме поясничный отдел позвоночника.

Остеопенический синдром при ГП в большинстве случаев не требует назначения дополнительной терапии. Минеральная плотность костной ткани восстанавливается при нормализации уровня пролактина.

Диагностика

Гетерогенность ГП требует тщательного поиска ее причины. Первым шагом в диагностике ГП является измерение его уровня в крови, при этом следует учитывать особенности физиологических колебаний уровня П.

Нормальный уровень пролактина в допубертатном периоде составляет 13,4–14,8 нг/мл, в репродуктивном периоде норма пролактина у лиц женского пола повышается до 20 нг/мл (600 мкЕД/мл), у лиц мужского пола до 15 нг/мл (450 мкЕД/мл). В случае небольших отклонений от нормы (до 1000 мкЕД/мл) целесообразно проведение двух- и трехкратных измерений уровня пролактина. Забор крови рекомендуется проводить в 9–11 часов утра.

Само количество П имеет дифференциально-диагностическое значение. Уровень П выше 2000–3000 мкЕД/мл в большинстве случаев означает наличие пролактиномы, меньшие уровни П характерны для идиопатической и вторичной ГП. Пациентам с нетипичной клинической картиной, «опухолевой» концентрацией П без клинических симптомов, при резистентности к агонистам дофамина необходимо определить молекулярную гетерогенность П методами гель-фильтрации или полиэтиленгликоль-преципитации [13].

Подтверждение наличия ГП требует исключения вторичных заболеваний, сопровождающихся данным синдромом. Требуется определение уровня ТЗ, Т4, ТТГ, биохимический анализ крови, для оценки функции печени и почек. Необходимо УЗИ органов малого таза.

При подозрении на наличие опухоли ЦНС необходимо применение визуализирующих методик. Используется магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ). Отсутствие объемного образования может говорить об идиопатическом харак-

тере заболевания. При этом необходимо учитывать, что при КТ микроаденомы гипофиза выявляются у 10% здоровых людей.

Лечение

При наличии пролактиномы гипофиза методом выбора является медикаментозная терапия агонистами дофамина. В гипоталамусе и гипофизе дофамин играет роль естественного тормозного медиатора, угнетающего секрецию П. Препараты дофаминомиметики, усиливающие его синтез, применяются в качестве терапии при ГП. Секреция П снижается при приеме агонистов дофаминовых D_2 -рецепторов (бромокриптин и др.), а также антагонистов эстрогенов (тамоксифен), гормонов щитовидной железы, глюкокортикоидов.

Агонисты, которые действуют на гипофизарном уровне на дофаминовые D_2 -рецепторы, оказывая влияние, подобное действию дофамина, угнетают секрецию П.

В период определения оптимальной дозы агонистов дофамина, измерение уровня пролактина проводят ежемесячно, при достижении нормы — раз в 6 месяцев. В большинстве случаев терапию проводят длительно, часто пожизненно. Также необходимо ежегодное проведение МРТ головного мозга.

При симптоматической ГП применяют патогенетическую терапию основного заболевания.

Оперативное вмешательство проводят при инвазивных пролактиномах и пролактиномах, рефрактерных к медикаментозной терапии [7]. ■

Литература

1. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Эндокринология подростков / Под ред. Зайчика А. Ш. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2004. 384 с: ил. Маркель А. Л.
2. Губина Е. В., Шипилов А. А. Феномен макропролактинемии // Проблемы эндокринологии. 2008, т. 54, № 1, с. 20–23.
3. Шепотин И. Б., Зотов А. С., Костюченко Е. А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы // Вопросы онкологии. 2007, т. 53, № 2, с. 131–139.
4. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 752 с.
5. Джеранова Л. К., Гончаров Н. П., Добрачева А. Д., Колесникова Г. С., Гиниятуллина Е. Н., Мальшева Н. М., Дедов И. И. Клинико-диагностические аспекты макропролактинемии // Проблемы эндокринологии. 2008, т. 54, № 1, с. 24–28.
6. Журтова И. Б., Стребкова Н. А. Пролактиномы у детей и подростков // Педиатрия. 2011, № 6, с. 120–124.
7. Felipe F. Casanueva, Mark E. Molitch, Janet A. Schlechte, Roger Abs, Vivien Bonert, Marcello D. Bronstein, Thierry Brue, Paolo Cappabianca, Annamaria Colao, Rudolf Fahlbusch, Hugo Fideleff, Moshe Hadani, Paul Kelly, David Kleinberg, Edward Laws, Josef Marek, Maurice Scanlon, Luis G. Sobrinho, John A. H. Wass, Andrea Giustina. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas // Clinical Endocrinology. 2006, т. 65, с. 265–273.
8. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. Ф. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 432 с: ил.
9. Дедов И. И., Семичева Т. В., Петеркова В. А. Половое развитие детей: норма и патологии. М.: Колор Ит Студио, 2002. 232 с.
10. Уварова Е. В. Патогенетические аспекты и современные возможности коррекции гиперандрогенных проявлений у девочек-подростков // Лечащий Врач. 2008, № 3, с. 34–42.
11. Ignacio Bernabeu, Felipe F. Casanueva. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: A new indication for dopamine agonist treatment? // International Journal of Basic and Clinical Endocrinology. 2013, 44 (2), 273–274.
12. Ress C., Maeser P. A., Tschoner A., Loacker L., Salzmann K., Staudacher G., Melmer A., Zoller H., Vogel W., Griesmacher A., Tilg H., Graziadei I., Kaser S. Serum Prolactin in Advanced Chronic Liver Disease // Horm Metab Res. 2014; 46 (11): 800–803.
13. Журтова И. Б. Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков. Оптимизация методов диагностики и лечения. Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 2012.

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

- Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»
- Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*
- Стоимость пакета **1800 руб.**

* Полный перечень ЗДЕСЬ www.lvrach.ru/special/book

СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ
краткий словарь-справочник
Полное руководство по диагностике А.Н. Смирнов

ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ
Полное руководство по диагностике Н.Г. Коротакого

Чобы подписаться по данной программе, пришлите заявку с названием выбранной книги на e-mail: esergeeva@osp.ru с пометкой «Подписной пакет для студентов и преподавателей».

Цена действительна до 30 июня 2015 г.

16+

Риск артериальной гипертензии у детей с метаболическим синдромом в возрастном аспекте

Н. В. Болотова¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Посохова

Е. Г. Дронова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Дети младшего возраста и подростки являются оптимальным контингентом для изучения формирования метаболического синдрома и отдельных его компонентов. Скорость распространения пульсовой волны в аорте является предиктором артериальной гипертензии.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, дети, артериальная гипертензия, скорость пульсовой волны в аорте, факторы риска.

Abstract. Young children and teenagers are the best troops to study the formation of the metabolic syndrome and its individual components. Pulse wave velocity in the aorta is a predictor of hypertension.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, children, hypertension, pulse wave velocity in the aorta, risk factors.

На сегодняшний день ожирение представляет собой актуальную проблему для всего мира, что связано с его прогрессивным распространением [1]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения прогнозируют увеличение количества детей с избыточным весом и ожирением к 2020 г. до 9,1% (60 млн детей), при этом примерно половину из них составят дети в возрасте до 6 лет [2]. Результаты современных исследований позволяют найти младенческие истоки ожирения, которые связаны с состоянием здоровья и питания матери во время беременности, характером питания в раннем возрасте, и именно случаи ранней манифестации ожирения отличаются наиболее тяжелым течением и высокими степенями избытка массы тела [3, 4].

Ожирение ассоциируется с такими соматическими заболеваниями, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, поражение опорно-двигательной системы, заболевания печени и желчевыводящих путей, дыхательной системы, злокачественные новообразования, депрессия,

психические расстройства и другие, которые развиваются уже в молодом возрасте и приводят к формированию метаболического синдрома (МС).

Метаболический синдром — это совокупность гормональных и метаболических нарушений, являющихся факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, объединенная общим патофизиологическим компонентом — инсулинорезистентностью [5]. Клиническая значимость нарушений и заболеваний, объединенных в рамках синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются важнейшим фактором инвалидизации и смертности населения [6, 7].

По многочисленным данным зарубежных и отечественных авторов доказано, что одним из самых ранних проявлений МС является артериальная гипертензия (АГ) [8].

Актуальными являются исследования, направленные на выявление факторов риска развития АГ при метаболическом синдроме и на диагностику отдельных компонентов МС у детей, особенно младшей возрастной группы, что будет способствовать своевременному началу профилактических

мероприятий по предупреждению как его формирования в целом, так и развития АГ.

Цель исследования: выявить факторы риска АГ у детей с МС в возрастном аспекте.

Материалы и методы. Было проведено полное клинико-инструментальное обследование 100 детей с ожирением в возрасте 4–17 лет, из них 36 детей от 4 до 10 лет и 64 человек от 11 до 17 лет.

В обследование входило изучение жалоб, анамнеза заболевания. Оценивалось физическое развитие, включающее определение роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ), стандартные отклонения (Standard deviation score, SDS) ИМТ, окружности талии (ОТ).

Состояние жирового обмена оценивалось по показателям биохимического анализа крови, таким как уровень холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Углеводный обмен изучался по уровню глюкозы натощак с помощью биохимического анализатора Stat Fax 1904 Plus, Awareness Technology (США). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате Multiskan

¹ Контактная информация:
kafedranv@mail.ru

Таблица 1

Показатели жирового и углеводного обмена у детей с МС

Показатель	Дети раннего возраста (n = 36)	Дети-подростки (n = 44)
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,1 [3; 5,2]	4,65 [3,8; 5,5]
ИРИ, мкЕд/мл	21 [16; 26]*	33 [28; 38]*
Индекс НОМА	4,2 [2,9; 5,5]*	5,65 [4,5; 6,8]*
Холестерин, ммоль/л	3,35 [2,2; 4,5]*	5,1 [3; 7,2]*
ЛПНП, ммоль/л	1,85 [1,2; 2,5]*	3,5 [2,5; 4,5]*
ЛПВП, ммоль/л	0,85 [0,5; 1,2]*	0,45 [0,2; 0,7]*
Триглицериды	2,15 [0,5; 3,8]*	2,2 [0,5; 3,9]*

Примечание. Статистическая достоверность значений * $p = 0,0001$.

Таблица 2

Показатели эластичности сосудистой стенки у детей с МС

Показатель	Дети раннего возраста (n = 36)	Дети-подростки (n = 44)
СРПВ, м/с	9,3 [8,7; 9,9]*	12,4 [10,8; 13]*
ASI мм рт. ст.	114 [100; 128]*	250 [220; 280]*
Alx, %	-20 [-5; -35]*	-7,5 [-10; 5]*
(dP/dt)max, мм рт. ст.	515 [380; 650]*	1150 [820; 1480]*

Примечание. Статистическая достоверность значений * $p = 0,001$.

Ex (Thermo Elektron Финляндия), НОМА-индекс рассчитывали по формуле: $\text{НОМА} = (\text{ИРИ} \times \text{Гл}) / 22,5$, где ИРИ — концентрация инсулина в сыворотке натощак, мкЕд/мл, Гл — глюкоза плазмы натощак, ммоль/л.

Изучение эндокринной системы проводилось путем исследования гормонального профиля (уровень кортизола (К), пролактин (ПР), тестостерона (Т), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (Е)). Гормоны определяли стандартными методиками — иммуноферментным и радиоиммунным способами (набором РИО-Т₄-ПГ, РИО-Т₃-ПГ, ИБОХ, Беларусь, CTS-International Franse; LH IRMA и PROLACTIN IRMA, Чехия).

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы проводилась по результатам суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и ЭКГ с помощью системы «Кардиотехника-4000 АД» (фирма «Инкарт», г. Санкт-Петербург, Россия). Ширина манжеты подбиралась в соответствии с окружностью плеча по общепринятым рекомендациям. Аппарат является автоматическим, программируемым монитором для определения артериального давления (АД), ЭКГ и пульса по осциллометрическому принципу.

Состояние сосудистой стенки оценивалось методом объемной сфигмографии с помощью прибора ПО BPLab Vasotens (ООО «Петр Телегин», Россия). Для выявления нарушения эластичности сосудистой стенки были использованы наиболее значимые показатели: 1) WVao (СРПВ) — скорость пульсовой волны в аорте, определенная по времени распространения отраженной волны; 2) ASI — индекс ригидности артерий; 3) Alx — индекс аугментации — показатель, который, в первую очередь, характеризует выраженность отраженной волны и ее вклад в увеличение пульсового АД; 4) ((dP/dt)max) — максимальная скорость нарастания артериального давления.

Статистическая обработка производилась при помощи пакета статистической программы XL Statistics version 4.0 (Rodney Carr, Австралия, 1998). Данные, имеющие нормальное распределение, представлены в виде медианы и 1–3 квартилей. Для сравнения групп с нормально распределенными показателями использовался t-критерий Стьюдента. Оценка наличия статистически значимых различий между сравниваемыми группами с неправильным распределением проводилась с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

Различия между изучаемыми параметрами признавались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Пирсону.

Результаты и обсуждение

При поступлении предъявляли жалобы на головные боли 65% пациентов, периодическое повышение артериального давления на фоне психоэмоционального перенапряжения 50% обследованных, наличие полос растяжения на коже отмечалось у 35%, избыточный вес и повышенный аппетит — у 22% детей.

По данным анамнеза заболевания избыточная прибавка массы тела в большинстве случаев наблюдалась с раннего возраста (у 70% пациентов), и примерно у 1/3 детей старшего возраста ожирение манифестировало в подростковом возрасте и было связано с началом полового созревания.

ИМТ у всех пациентов превышал значения 95-го перцентиля для данного пола и возраста, в I группе он достигал значений 24,5 [20; 29] кг/м², SDS ИМТ 3,5 [2,8; 4,2]; во II группе он был значительно выше 28 [23; 35] кг/м², SDS ИМТ 4,45 [3,3; 5,6]. ОТ в обеих

группах был выше 90-го перцентиля и составил 69,5 [60; 79] и 96 [82; 110] см соответственно.

У 80% детей независимо от возраста выявлены дислипидемия и инсулино-резистентность.

20 детей были исключены из исследования, т. к. у них не было обнаружено изменений гормонально-метаболического статуса.

У детей I группы выявлены достоверные нарушения жирового и углеводного обмена в виде гипертриглицеридемии (у 75% обследованных) и увеличения индекса НОМА (85% детей), во II группе — более выраженные изменения в виде гиперхолестеринемии (77% пациентов), гипертриглицеридемии (у 45% детей), увеличение ЛПНП (у 30%), снижения липопротеидов высокой плотности ЛПВП (у 25%), увеличения иммунореактивного инсулина и индекса НОМА (у 90% больных) (табл. 1).

Уровни половых гормонов в обеих группах соответствовали стадиям полового развития по Таннеру, уровень пролактина у детей младшего и старшего возраста был в пределах нормы. У детей-подростков по сравнению с детьми раннего возраста был выявлен повышенный уровень кортизола, что, по-видимому, представляет собой физиологический гиперкортицизм.

Анализ СМАД выявил у 46 детей с МС (у 23 мальчиков и 14 девочек) АГ. У детей младшего возраста — средние значения АД составили систолическое артериальное давление (САД) 112,5 [90; 135] и диастолическое артериальное давление (ДАД) 74,5 [63; 86] мм рт. ст., лабильная АГ верифицирована у 11% обследованных детей. У детей старшего возраста — САД 122,5 [100; 145] и ДАД 90 [75; 105] мм рт. ст., диагноз АГ был выставлен 44% детей.

В последние годы большое значение в ранней диагностике АГ занимают точные, неинвазивные методы. В качестве основных показателей жесткости сосудов на Европейском конгрессе, посвященном артериальной гипертензии, в 2007 г. было рекомендовано измерение СРПВ, индекса аугментации, индекса ригидности артерий в рутинной врачебной деятельности наряду с такими «стандартными» тестами оценки состояния сердечно-сосудистой системы, как эхокардиография, 24-часовое измерение АД и др. [10].

Наибольшее распространение получил метод оценки эластичности сосу-

дов с помощью определения в них СРПВ. СРПВ может быть определена как «волнообразное движение, которое происходит вследствие распространения волны пульса» [11, 12]. Чем выше эта скорость, тем жестче сосуд, следовательно, можно исследовать сосуды на вероятность атеросклероза или иных поражений артерий, увеличивающих их жесткость, в том числе и на АГ. Этот показатель в настоящее время стал настолько важным, что был включен в 2008 г. в рекомендации по артериальной гипертензии для оценки поражения органов-мишеней [13, 14].

По результатам исследования состояния сосудистой стенки выявлены различия параметров, характеризующих эластичность сосудов, в I и II группах (табл. 2).

В работе был использован корреляционный анализ, по результатам которого выявлена прямая сильная корреляция между ОТ и СРПВ, ASI, Alx ($r = 0,9$) в обеих группах детей. С увеличением ОТ увеличивались СРПВ, индекс ригидности артерий и индекс аугментации в аорте. Кроме того, между СРПВ и гипертриглицеридемией, увеличением ИРИ, снижением ЛПВП, индексом НОМА установлена прямая средней силы корреляции ($r = 0,6$). Был проведен регрессионный анализ, в ходе которого факторы риска развития АГ для детей раннего возраста и подростков ранжированы по степени значимости.

Выводы. Факторами риска развития АГ для детей раннего возраста с МС являются:

- 1) инсулинорезистентность;
 - 2) СРПВ $\geq 8,5$ м/с;
 - 3) ОТ $\geq 69,5$ см;
 - 4) дислипидемия (гипертриглицеридемия).
- Для подростков:
- 1) инсулинорезистентность;
 - 2) СРПВ ≥ 10 м/с;
 - 3) ОТ ≥ 96 см;
 - 4) дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, увеличение ЛПНП, снижение ЛПВП). ■

Литература

1. Машанская А. В., Киргизова О. Ю. Метаболический синдром как комплексный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и немедикаментозные методы лечения и профилактики у детей и подростков // Сибирский медицинский журнал. 2013. Т. 121. № 6. С. 16–21.
2. Болотова Н. В. и др. Состояние сосудистой

стенки у детей и подростков с метаболическим синдромом // Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60. № 2. С. 8–12.

3. Громнацкая Н. Н., Громнацкий Н. И. Грудное вскармливание как метод профилактики метаболического синдрома у детей // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 2. С. 31–32.
4. Бокова Т. А. Метаболический синдром у детей: решенные и нерешенные вопросы этиопатогенеза (Обзор литературы) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 1. С. 68–73.
5. Красноперова О. И., Смирнова Е. Н., Мерзлова Н. Б. Факторы, приводящие к развитию ожирения у детей и способствующие его трансформации в метаболический синдром // Фундаментальные исследования. 2012. № 4. С. 306–310.
6. Гребова Л. П., Варварина Ю. П. Избыточная масса тела у девочек на первом году жизни, как фактор риска развития ожирения в подростковом возрасте // Российский медико-биологический вестник имени И. П. Павлова. 2012. № 3. С. 111–115.
7. Нетребенко О. К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений // Педиатрия. 2011. Т. 90. № 6. С. 104–112.
8. Ахмедова Р. М., Софронова Л. В. Ожирение и метаболический синдром в детском возрасте: современный взгляд на проблему // Вопросы диагностики в педиатрии. 2012. № 4. С. 13–19.
9. Eker H. Evaluation of high blood pressure, body mass index and blood lipids in obese, athletes and sedentary children in terms of cardiovascular risk factors // Life Science Journal. 2013. № 10. P. 344–349.
10. Mitchell J. A. et al. Time spent in sedentary behavior and changes in childhood BMI: a longitudinal Study from ages 9 to 15 Years // 2012. № 41. P. 233–237.
11. Хидвеги Е. В. и др. Референтные значения скорости распространения пульсовой волны по аорте у здоровых детей в возрасте от 3 до 18 лет // Педиатрическая фармакология. 2013. № 2. С. 72–78.
12. Милягин В. А., Комиссаров В. Б. Современные методы определения жесткости сосудов // Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16. № 2. С. 134–143.
13. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. J. Prediction of cardiovascular events and all cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis // Am. Coll. Cardiol. 2010. Vol. 55. P. 1318–1327.
14. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Ожирение и нарушение липидного обмена. Рук-во. Эндокринология по Вильямсу / Пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 264 с.

Алгоритмы комплексной терапии часто болеющих детей

Л. И. Васечкина*, ¹, кандидат медицинских наук

Е. К. Азарова**, кандидат медицинских наук, доктор остеопатии Европы

А. В. Акинфиев**, кандидат медицинских наук

* ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

** Международная академия остеопатии, Москва

Резюме. Статья посвящена задачам укрепления здоровья часто болеющих детей. Дана классификация групп таких пациентов, приведены подходы к наблюдению и терапии, организации быта и питания детей для адекватной иммунокоррекции, исключающей полипрагмазию и гармонично вписывающуюся в ритм развития ребенка.

Ключевые слова: часто болеющий ребенок, иммунная защита, кишечная микрофлора, комплексная терапия.

Abstract. The article deals with the problems of improvement of health if complex therapy of recurrent respiratory infection children. It provides classification of such patients, approaches to medical supervision and therapy, organization of living and feeding of children for relevant immunis correction that exclude polypharmacy and that is natural for child's development rhythm.

Keywords: recurrent respiratory infection (RRI) children, immune protection, gut organisms, complex therapy.

Решением проблемы часто болеющих детей занимается множество специалистов. Добросовестному педиатру важно понять истоки частых простудных заболеваний, выявить и укрепить слабое звено, влияющее на иммунную защиту. Необходимо помнить, что нередко респираторные инфекции сами по себе являются физиологическим иммуностимулятором регулирующих систем растущего организма. В наше время все возрастающей мощности лекарственных средств важно бережное отношение к особенностям ребенка и поиск максимально адекватных действий.

К часто болеющим детям относят детей в соответствии с инфекционным индексом (ИИ), определяемым как соотношение суммы всех случаев острых респираторных заболеваний (ОРЗ) в течение года к возрасту ребенка. У часто болеющих детей он составляет от 1,1 до 3,5, а у редко болеющих колеблется от 0,2 до 0,3. Если наблюдение за ребенком осуществляется меньше года, то рассчитывают индекс резистентности (I). Это отно-

шение числа перенесенных ребенком острых респираторных заболеваний к числу месяцев наблюдения. В соответствии с этим принадлежность ребенка к группе часто болеющих можно установить, если его I составляет 0,33 и более [1, 2].

В настоящее время выделяют 5 групп часто болеющих детей, достоверно различающихся по своим параметрам [1]:

1-я группа. В нее входят дети с аллергическим синдромом и семейной отягощенностью по аллергиям и заболеваниям органов пищеварения.

У детей первой группы на протяжении первого года жизни определяют паратрофический статус. Чаще их можно отнести к экссудативно-катаральному типу конституции. Повторные заболевания у них обычно связаны с переводом на искусственное вскармливание, неадекватной схемой введения прикормов, а также началом посещения детских дошкольных учреждений.

2-я группа. В эту группу относят детей с перинатальной неврологической патологией. Дисбаланс центральных регуляторных механизмов создает функциональные нарушения различных систем и формирует разнообразные органотипические диатезы, на фоне которых развиваются как вирусные и бакте-

риальные инфекции, так и глистно-протозойные инвазии. Как правило, эти дети болеют с рождения и не посещают детские дошкольные учреждения. У матерей этих детей часто наблюдаются обострения хронических заболеваний, ОРЗ, воспалительные заболевания гениталий, стрессы и депрессивный синдром. Беременность сопровождается угрозой невынашивания, определяется большое количество травмирующих родовых факторов (кесарево сечение, применение эпидуральной анестезии без показаний, дискоординация родовой деятельности и пр.).

3-я группа. Ее составляют дети с первичными вегетативными нарушениями, проявляющимися в раннем возрасте как вегетовисцеральный синдром. Все матери детей этой группы страдают вегетативными дистониями. ОРЗ проявляется периодами длительного субфебрилитета или длительного кашля. Часто встречаются заболевания органов пищеварения.

4-я группа. В нее преимущественно входят дети с лимфатико-гипопластическим типом конституции. Во время заболевания проявляется яркая и разнообразная клиническая картина, характерна гипертермия, сменяющаяся субфебрилитетом. Аллергозы у этих детей часто

¹ Контактная информация:
milavasechkina@mail.ru

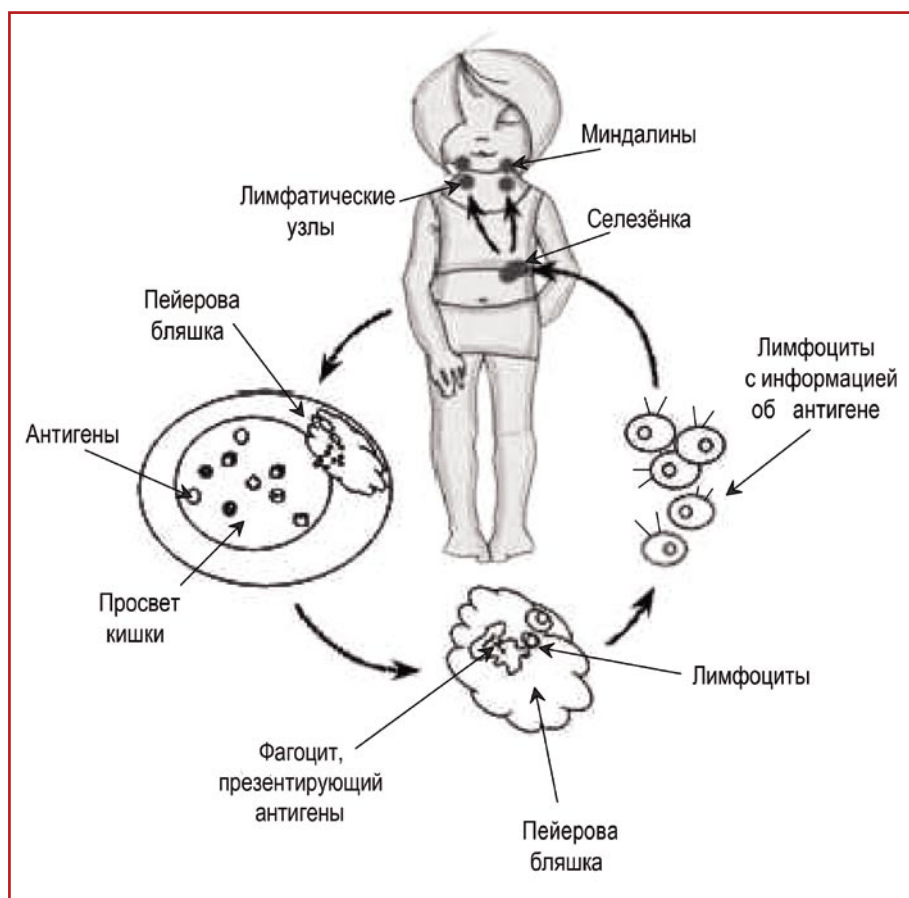


Рис. 1. Участие ЖКТ в иммунной защите ребенка (иллюстрация — Васечкин П. С.)

проявляются дермато-респираторным синдромом. Характерна отягощенность анамнеза по подобной патологии по отцовской линии. Во время беременности у матерей этих детей часто регистрируются маточные кровотечения во втором триместре, роды стремительные. Дети болеют с рождения, частота повторных ОРЗ нарастает при встрече с антигенной нагрузкой. Доказано, что увеличение лимфоузлов и вилочковой железы — это проявление компенсаторных реакций минорных аномалий развития иммунитета. Дети «лимфатики» нуждаются в тщательном диспансерном наблюдении и индивидуальной схеме лечения и вакцинации. Максимальная выразительность проявлений этого типа конституции приходится, как правило, на дошкольный возраст, в будущем они обычно исчезают.

5-я группа включает детей с преимущественно обменно-конституциональными нарушениями. Тип конституции можно отнести больше к нервно-артритическому. Выражен синдром обменных нарушений, который проявляется в преходящих, часто ночных суставных болях, периодически возникающих

расстройствах мочеиспускания (не связанных с переохлаждением или инфекцией), избыточным выведением солей с мочой. Необходимо отметить возможность появления периодической ацетонемической рвоты. Чаще она развивается у детей в возрасте 2–10 лет и полностью прекращается к периоду полового созревания. Причинами развития приступа могут быть погрешность в диете, стрессовая ситуация, физическая перегрузка. ОРЗ носят затяжной характер, во всех семьях у родителей выявляются обменные нарушения и патология мочевой системы. Беременность у матерей сопровождается гестозом, обострением пиелонефрита. Роды, как правило, патологические.

Учитывая необходимость неагрессивной и многонаправленной коррекции иммунного статуса у часто болеющих детей, в первую очередь наше внимание привлекает факт, что самый крупный иммунный орган человека — это кишечник. В слизистой оболочке пищеварительного тракта сосредоточено около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма [3, 4].

Иммунная система желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представлена

периферическими органами: лимфатическими фолликулами, миндалинами и пейеровыми бляшками. Большое количество лимфоцитов находится также в собственной пластинке слизистой и среди клеток эпителия тонкой и толстой кишки. Лимфоциты обладают уникальным свойством: способностью различать чужеродные антигены.

Т-лимфоциты участвуют в реакциях клеточного иммунитета: аллергических реакциях замедленного типа, реакции отторжения трансплантата, обеспечивают противоопухолевый иммунитет. Клеточный иммунитет является основным в иммунной реакции против микобактерий туберкулеза, грибов, простейших и вирусов.

В-лимфоциты способны распознавать белковые, полисахаридные и липопротеидные антигены в растворе и связывать их. В-лимфоциты получают сигнал от макрофагов и моноцитов, активизируются, размножаются и дают начало плазматическим клеткам, которые производят специфические для данного антигена антитела классов А, G, M, E и D [3, 5, 6]. Они обеспечивают противинфекционную защиту, формируют иммунологическую память и участвуют в аутоиммунных реакциях.

Иммунные клетки постоянно циркулируют в крови, они регистрируют чужеродные антигены и обмениваются информацией. Доказано, что способность к миграции иммунных клеток, связанных с ЖКТ, во много раз выше, чем у иммунных клеток других систем [3]. Так, получив в пейеровых бляшках информацию от фагоцитов о чужеродных антигенах, лимфоциты вначале мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы, затем из них попадают с кровью в селезенку, а отсюда расселяются во все органы, имеющие слизистые оболочки, в том числе органы дыхания, слюнные и слезные железы, мочевыводящие органы (рис. 1).

Естественная защитная система ЖКТ представлена, кроме иммунной системы кишечника, его слизистой барьера и эпителия, также кишечной микрофлорой, которая обуславливает ее мощную поддержку. Около 20% питательных веществ, поступающих в кишечник, и 10% энергии, вырабатываемой организмом человека, расходуется на питание кишечной микрофлоры [7, 8].

Нормальная микрофлора препятствует заселению кишечника патогенными микробами и защищает хозяина

от потенциально вредных факторов, попадающих в кишечник либо возникающих в процессе жизнедеятельности [9].

Основные направления деятельности индигенной микрофлоры в обеспечении нормального иммунного ответа [3, 9, 10]:

- изменение иммуногенности чужеродных белков путем протеолиза;
- снижение секреции медиаторов воспаления в кишечнике;
- снижение интестинальной проницаемости;
- направление антигена к пейеровым клеткам.

Нормофлора активирует не только местный иммунитет кишечника, но и иммунную систему всего организма, что подтверждено в опытах на безмикробных животных. На слизистой оболочке кишечника, площадь которого составляет около 400 м², обитает около 100 миллиардов различных видов микроорганизмов [7].

До последнего времени единственным способом идентификации микрофлоры было микробиологическое исследование. Его дороговизне, длительности и трудоемкости, а также полной зависимости от условий сбора материала противопоставлен новый метод исследования, основанный на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР) [11].

Использование этого метода позволило установить, что в кишечнике живет около тысячи видов микроорганизмов, 99% из них — это анаэробы, состав которых существенно отличается от того, который ранее представлялся по данным посева. Профессор Л. И. Кафарская [10–12] выделяет следующие особенности микрофлоры толстой кишки у здоровых детей раннего возраста:

- эшерихии выявляются у 78% детей на 1-м месяце жизни и у 100% детей в возрасте старше 6 месяцев;
- клебсиеллы в повышенной концентрации (6,9–8,3 log КОЕ/г) обнаруживаются у 80–100% детей в возрасте 7–12 месяцев. К 2 годам их количество уменьшается;
- цитробактеры, ацинетобактеры определяются у 30% детей;
- стафилококки коагулазонегативные — у 100%, коагулазопозитивные (*Staphylococcus aureus*) — в 30–60% случаев;
- энтерококки стабильно выявляются у 100% детей в концентрации $7,5 \pm 0,8$ log КОЕ/г;



Рис. 2. Факторы, влияющие на состояние здоровья ребенка

- грибы рода *Candida* обнаруживаются у 40–50% детей раннего возраста.

Таким образом, новые методы исследования позволяют продвинуться еще дальше в понимании процессов, происходящих в организме ребенка, и более адекватно подбирать корректирующую терапию. Недалеко то время, когда при формировании типов конституции обязательно будет учитываться так называемый энтеротип — присущий именно этому ребенку индивидуальный биотоп кишечника.

Разделы иммунотропной терапии часто болеющих детей в настоящее время довольно многочисленны и их применение должно быть четко обусловлено состоянием ребенка и пониманием страдающего звена иммунной защиты. Для этого необходимо лабораторное обследование: клинический анализ крови, копрограмма, при необходимости — биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. При подозрении на первичный иммунодефицит необходима консультация иммунолога и иммунограмма определенного уровня.

В общей практике достаточно провести анализ факторов, влияющих на иммунную защиту, и с помощью

родителей постараться их скорректировать (рис. 2).

Универсальными являются рекомендации по организации быта ребенка. Родителям следует знать, что температура помещения, где спит и бодрствует ребенок, не должна превышать 24 °С, влажность воздуха составлять не ниже 40%, а пребывание на свежем воздухе занимать не менее 2 часов в день при отсутствии острых проявлений ОРЗ. Рекомендуется изолировать емкости с бытовой химией, избегать использования резко пахнущих спреев и длительного нахождения ребенка в свежестроенных помещениях, а также решительно пресекать любой контакт с табачным дымом.

Части детей показана гипоаллергенная диета, которая предполагает исключение из рациона ребенка возможных аллергенов: цитрусовых, шоколада, орехов, морепродуктов. Ограничивается употребление соков из малины, клубники, земляники, персиков, абрикосов, слив, томатов и моркови. Важно учитывать наличие в продуктах салицилатов, красителей и консервантов: исключение продуктов с консервантами Е220–227, Е249–252, Е210–219, сульфитами, нитритами, бензойной кислотой, антиоксидан-



Рис. 3. «Географический» язык у часто болеющего ребенка

тами E321, красителями E102, E122, E123, E124, E127, E151, глутаматами B550–553.

С учетом индивидуальной непереносимости, пища должна содержать достаточное количество белка (отварное мясо, творог, сыр), свежих фруктов, ягод и овощей, необходимо добавлять растительное и сливочное масло. Прием пищи дробный, малыми порциями, не менее 5 раз в сутки.

При наличии у ребенка эпизодов «географического» языка рекомендуется ведение пищевого дневника. Эпизод десквамации эпителия возникает в течение суток после погрешности в диете, и аллерген легко вычисляется (рис. 3).

Обязательно рекомендуется достаточный питьевой режим, потому что недостаточная регидратация тоже может стать основой нарушений иммунитета и развития частых простудных заболеваний у ребенка.

Части детей показано применение энтеросорбентов. С учетом требований, предъявляемых к этой группе лекарственных средств (нетравматичность, нетоксичность, избирательность сорбционной активности), можно рекомендовать Энтеросгель, Фильтрум, Рекицен-РД, Лактофильтрум.

Практическое использование микробных культур-антагонистов для борьбы с болезнетворными бактериями было предложено И. И. Мечниковым еще в 1903 году. В настоящее время для оптимизации иммунного ответа ребенка предложено использовать пробиотики — лиофилизированные живые или убитые штаммы бактерий — пред-

ставителей нормофлоры. Применяют как сухие пробиотики, содержащие одноклеточные бактерии, так и жидкие препараты или комбинированные формы. Кроме широко известных сухих пробиотиков, содержащих одноклеточные бактерии (Бифидумбактерин, Лактобактерин), широко применяются комбинированные препараты (Примадофилус, содержащий бифидо- и лактобактерии, Бифидорм (*B. longum* и энтерококки), Биовестин, содержащий 9 штаммов различных пробиотиков: *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium lactis* NIZO 3680, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium lactis* NIZO 3882, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus paracasei*), жидкие пробиотики (Нормофлорыны (содержат лактобактерии и бифидобактерии в физиологически активном состоянии, продукты жизнедеятельности бифидо- и лактобактерий и бифидо- и лактогенные факторы)).

Одним из современных достижений является также применение неперевариваемых ингредиентов пищи, которые способствуют улучшению здоровья за счет избирательной стимуляции роста и метаболической активности одной или нескольких групп бактерий, обитающих в толстом кишечнике — пребиотики (Эубикор, Дюфалак, Нормазе). Такими свойствами обладают также инулин, галакто-олигосахариды (пектины, декстрины), пищевые волокна, растительный и микробный экстракты (дрожжевой, морковный, кукурузный, тыквенный и др.), аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота), антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, соли селена), экстракты различных водорослей) [3, 7].

20 декабря 2012 года в Министерстве здравоохранения Российской Федерации был подписан приказ № 1183 н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников», вступивший в силу с 18 марта 2013 г. Этим приказом была утверждена новая должность — «врач-остеопат». Гармоничностью подхода и обязательным учетом тонких анатомических взаимоотношений остеопатия частично перекликается с традиционными методами лечения, но, вместе с тем, она представляет собой современную, научно обоснованную и быстро развивающуюся медицинскую специальность с огромной перспективой.

Применение остеопатических приемов в лечении часто болеющих детей обусловлено их неинвазивностью, отсутствием отрицательных последствий, возможностью комплексного лечения (рис. 4).

Особенно высока эффективность остеопатических манипуляций, если в анамнезе часто болеющего ребенка отмечаются осложнения родов, ушибы головы и лица, падения, нарушения осанки, затруднения при ходьбе, асимметрия головы и лица, неудовлетворительный прикус. Кроме коррекции нарушений костно-мышечной системы, в лечении часто болеющих детей возможно применение висцеральных манипуляций на гортанно-глоточном комплексе, диафрагме, печени, тонком и толстом кишечнике, безусловно оказывающее влияние на оптимизацию иммунного ответа ребенка.

В индивидуальном порядке для коррекции иммунной защиты ребенка используются препараты, восстанавливающие гуморальный иммунитет (иммуноглобулины местного применения, например, Кипферон, модуляторы гуморального иммунитета — Миелопид, Ликопид, Полиоксидоний, низкоиммунные вакцины бактериального и рибосомального происхождения (ИРС-19, Рибомунил). Кипферон представляет собой композицию из комплексного иммуноглобулино-



Рис. 4. Признаки морфо-функциональных нарушений у часто болеющего ребенка (нарушение осанки, дисфункция стопы справа, подвздошной кости слева, девиация пупка влево)

вого препарата и рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$. Воздействие компонентов препарата обуславливает возникновение мощного иммуномодулирующего эффекта со стимуляцией местного и общего иммунитета, эффективно устраняет очаги воспаления и восстанавливает нормальную микрофлору.

Для коррекции иммунной защиты у часто болеющих детей применяются также фитопрепараты. Чаще всего используются настойки элутерококка, заманихи, лимонника. Иммуномодулирующим действием обладает также корень солодки, трава эхинацеи пурпурной и Melissa лекарственной, кора сирени обыкновенной [3].

Учитывая вышеизложенное, в коррекции иммунной защиты часто болеющих детей первой группы особое внимание следует уделить формированию рациональных пищевых привычек и оптимизации быта. У пациентов в возрасте до одного года желательно введение прикормов в соответствии с биологическим возрастом (определяемым массой и степенью развития психомоторных навыков), а не с паспортным (соответствующим определенному месяцу жизни). Это обусловлено тем, что для популяции современных детей характерно несоответствие биологического и паспортного возраста. В ряде случаев целесообразно применение энтеросорбентов, при обострении аллергического синдрома — антигистаминные препараты и местное лечение дерматитов с обязательным использованием как увлажняющих средств (Липикар, Эмолиум, Ирикар), так и регенерантов (Деситин, F-99), а при вторичном инфицировании и комбинированных препаратов (Тридерм). Показана поддержка микрофлоры современными биопрепаратами (Биовестин, Эубикор, Нормофлорины).

Для детей второй группы в первую очередь необходима грамотная остеопатическая коррекция, поддержка микрофлоры и использование фитопрепаратов. По показаниям используются препараты, восстанавливающие гуморальный иммунитет, и низкоиммунные вакцины. Широко применяются препараты, содержащие такие микроэлементы, как магний, селен, железо, а также витаминотерапия преимущественно жирорастворимыми витаминами и витаминами группы В.

Для детей третьей группы в первую очередь показана поддержка нормальной деятельности пищеварительного тракта. По показаниям применяются как поддержка микрофлоры современными биопрепаратами (Биовестин, Эубикор, Нормофлорины), так и использование длительных курсов метаболитного пребиотика Хилак-форте, стимулирующего ферментативную активность. Этим детям показана превентивная дегельминтизация в осеннее время, а при симптомах нарушенного кишечного всасывания — применение ферментных препаратов и пищевых добавок (Креон, Энтеросан) или применение энтерального питания (Педиашур, Нутрини, Изосурс Стандарт). Нормализация состояния органов пищеварения мягко и адекватно скорректирует дефекты иммунной защиты, не нарушая индивидуальных темпов ее развития.

Для детей четвертой группы также показана консультация остеопата и проведение коррекции перинатальных травм. Не теряет своей актуальности поддержка микрофлоры после перенесенных инфекционных эксцессов и правильное формирование полезных пищевых привычек и окружающего ребенка быта, но особенно мягкой иммунотерапией детей этой группы является применение метаболитной терапии (Элькар, Карнитин, Глицин, магнийсодержащие препараты, коэнзим Q₁₀) и сезонная стимуляция фитопрепаратами (элутерококк, лимонник, корень солодки).

Детям пятой группы также целесообразно применение курсов энтеросорбции, остеопатической коррекции и применение метаболической терапии. Учитывая возможность ацетонемического состояния, для этих пациентов недопустимы длительные промежутки между приемами пищи, а во время ОРЗ питание должно преимущественно состоять из легкоусвояемых сладких каш, фруктовых пюре, творожков и киселей. В целом диета предполагает умеренное использование специй (имбирь, кориандр, укроп, льняное семя) для стимуляции созревания ферментной системы.

Таким образом, адекватное применение различных способов укрепления слабых звеньев жизнедеятельности ребенка с учетом типа его конституции превращается в руках опытного и добросовестного педиатра в грамот-

ную и адекватную систему иммунотерапии, исключающую необоснованные финансовые затраты, полипрагмазию и гармонично вписывающуюся в ритм индивидуального развития ребенка. ■

Литература

1. Романцов М. Г., Ершов Ф. И. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 192 с.: ил.
2. Вельтищев Ю. Е., Длин В. В. Развитие иммунной системы у детей. М., 2005, 78 с.
3. Корниенко Е. А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей. Учебно-методическое пособие. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗиСР РФ, 2006. 47 с.
4. Стефани Д. В., Вельтищев Ю. Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. Рук-во для врачей. М.: Медицина, 1996. 384 с.
5. Gebbers J. O., Laissue J. O. Der Darm als Immunorgan // Swiss Med. 1992. Vol. 3. S. 38–49.
6. Копанев Ю. А., Соколов А. Л. Дисбактериоз у детей. М.: ОАО Издательство «Медицина», 2008. 128 с.
7. Gorbach S. L. Probiotics and gastrointestinal health // Am. J. Gastroenterol, 2000, v. 1, s. 2–4.
8. Ouwehand A., Isolauri E., Salminen S. The role of intestinal mikroflora for development of the immune system in early childhood // Eur. J. Nutr. 2002, v. 41, s. 1, p. 132–137.
9. Мухина Ю. Г., Нетребенко О. К., Дегтярева М. В., Дубровская М. И., Ефимов Б. А., Чубарова А. И., Шумилов П. В., Калинцева В. А., Кургашева Е. К., Дьяконова Г. В., Кафарская Л. И. Возрастные особенности микрофлоры кишечника ребенка и обоснование диетической коррекции (Пособие для врачей). Курс гастроэнтерологии и диетологии ФУВ кафедры детских болезней № 2 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава. М., 2005, с. 50.
10. Кафарская Л. И., Постникова Е. А., Шкопоров А. Н., Wang Likui, Алешкин В. А., Афанасьев С. С., Ефимов Б. А. Качественный и количественный состав микрофлоры кишечника у детей раннего возраста как индикатор состояния факторов естественной резистентности и адаптивного иммунитета // Materia medica. 2006, 5–19.
11. Хромова С., Ефимов Б. А., Тарабрина Н. П., Шкопоров А. Н., Кафарская Л. И. Иммунорегуляция в системе микрофлора–интестинальный тракт // Аллергология и иммунология. 2004, т. 5, № 2, с. 265–271.

Алгоритм дифференцированной терапии первичного ночного энуреза у детей*

Таблица

Характер нарушений	Критерии нарушения	Вид терапии
1. Независимо от выявленных нарушений		Аларм-контроль
2. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря: • гиперрефлекторный тип	Уменьшение физиологического объема мочевого пузыря более чем на 10% от возрастной нормы; увеличение количества мочеиспусканий на 1/3 и более от возрастной нормы; стремительный тип кривой при УФМ	Физиолечение (ФЛ): атропин-амплипульс № 10, атропин-электрофорез; синусоидально-модулированные токи (СМТ) в импульсном режиме № 10; парафиноозокеритовые аппликации № 10 2–3 курса с перерывом 10 дней Медикаментозная терапия (МТ): Дриптан 5 мг 2–3 раза/сут 1–3 мес Лечебная физкультура (ЛФК): курс для укрепления мышц тазовой диафрагмы; курс гимнастики по Кегелю — 1 мес
• гипорефлекторный тип	Увеличение физиологического объема мочевого пузыря более чем на 10–20%; число мочеиспусканий в сутки 4 и менее; снижение средней и пиковой скорости на урофлоуметрии	Режим принудительных мочеиспусканий ФЛ: СМТ в импульсном режиме; прозерин-амплипульс № 10; прозерин-электрофорез № 10–12 МТ: Пикамилон 1,5–3 мг/кг/сут в 2 приема 1,5 мес, адаптогены: настойка элеутерококка, китайского лимонника по 5–10 капель 2–3 раза/сут 2 мес
• детрузорно-сфинктерная диссинергия	Наличие 2 и более пиков на УФМ-кривой	ФЛ: СМТ в импульсном режиме № 10–15; парафиноозокеритовые аппликации на область мочевого пузыря № 20–30 МТ: Дриптан 5 мг 2–3 раза в сутки 1–3 мес; Пантогам 20–50 мг/кг/сут в 3 приема 2–3 мес
3. Минимальная мозговая дисфункция	Консультация невропатолога	МТ: Пикамилон 1,5–3 мг/кг/сут в 2 приема 1,5–2 мес; Фенибут по 50–150 мг 2–3 раза/сут 1–2 мес; Пантогам 20–50 мг/кг/сут в 3 приема 2–3 мес
4. Психологические нарушения • тревога • агрессия • защита	При балльной оценке проективных тестов: • более 3 баллов • более 2 баллов • более 4 баллов	Рациональная и семейная психотерапия. Лечебно-охранительный режим МТ: Санасон 80–160 мг на ночь 3 нед, Персен 1/2–1 табл. на ночь 3 нед, Ново-пассит по 3–5 мл 2–3 раза в день 2–4 нед
5. Нарушение семейных взаимоотношений и типов семейного воспитания	Выявление патологических типов семейного воспитания: • гиперопека; • гипоопека; • эмоциональное отвержение; • жестокое обращение	Рациональная и семейная психотерапия Музыкотерапия Сказкотерапия Арт-терапия
6. Вегетативные дисфункции	Сочетание исходного ваготонического тонуса с гиперсимпатикотонической реактивностью	Физиолечение: гальванизация воротниковой зоны № 10–12; дарсонвализация волосистой части головы № 10–12 Медикаментозная терапия: Глицин по 0,05–0,1 2–3 раза в день 1,5–2 мес; Лимонтар по 0,125–0,25 2 раза в день 2–4 нед

* О. В. Нестеренко, В. И. Горемыкин. Комплексный подход к лечению первичного моносимптомного ночного энуреза у детей // *Лечащий Врач*. 2013. № 9.

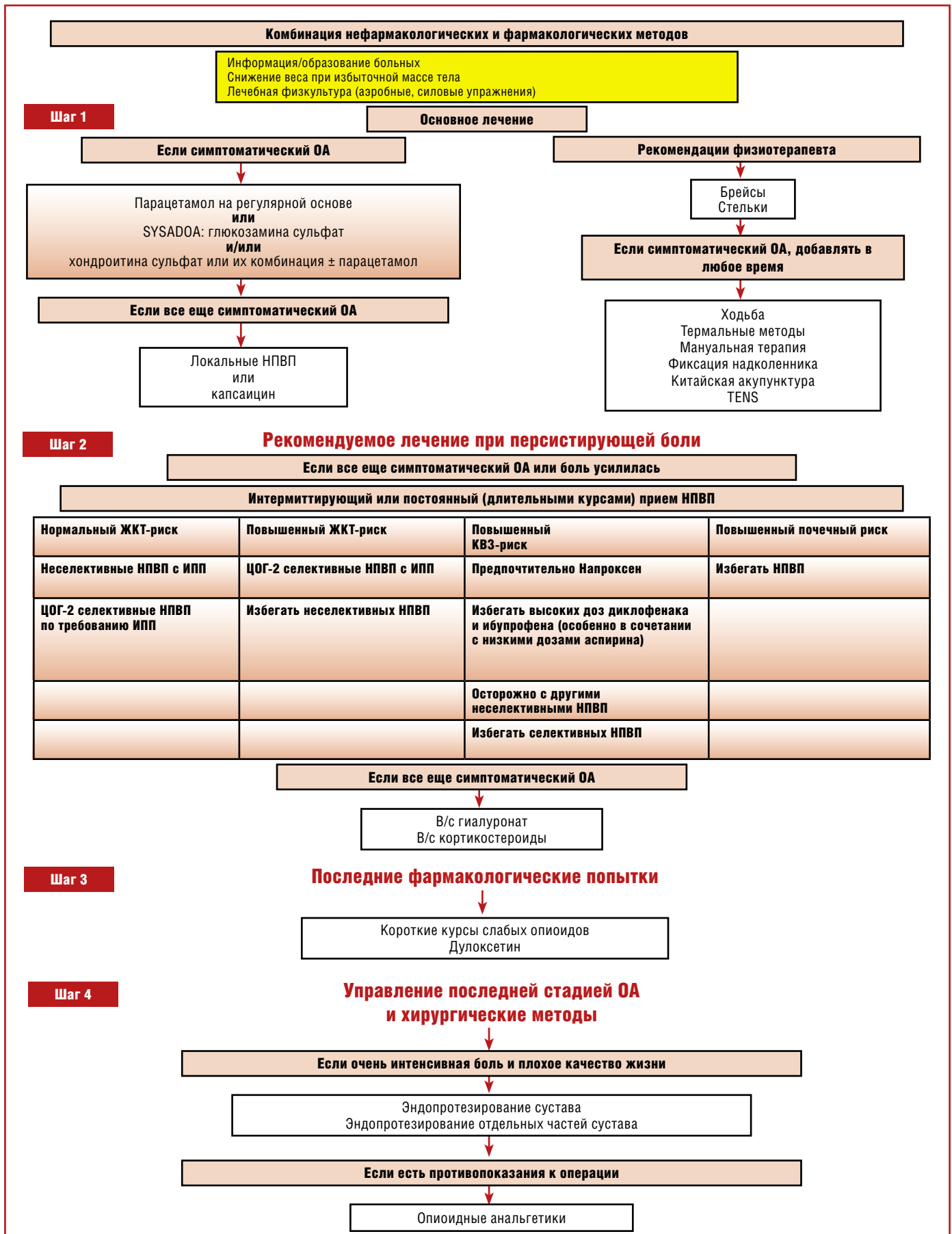


Рис. Основные принципы лечения ОА коленных суставов (Л. И. Алексеева. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике // Лечащий Врач. 2015. № 1)

Ранняя диагностика тубулоинтерстициального поражения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

И. В. Зорин¹, кандидат медицинских наук

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Ранняя диагностика тубулоинтерстициального поражения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом основана на оценке комплекса иммунологических, гемодинамических факторов, позволяет с вероятностью 94% прогнозировать формирование рефлюкс-нефропатии у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, ранняя диагностика, тубулоинтерстициальное поражение почек.

Abstract. Early diagnostics of ubulo-interstitial damage in children with vesicoureteric reflux is based on an assessment of the complex immunological, haemodynamic factors allows with a probability of 94% to predict formation of reflux nephropathy in children with vesicoureteric reflux.

Keywords: reflux nephropathy, vesicoureteric reflux, early diagnostics, tubulointerstitial damage.

Тубулоинтерстициальное поражение почек (ТИПП) — это воспалительное (бактериальное и абактериальное) и невоспалительное повреждение интерстициальной ткани почек с расположенными в ней сосудами (артериальными и венозными), лимфатическими протоками, нервными окончаниями, а также чашечно-лоханочной системы врожденного, наследственного или приобретенного генеза с исходом в нарастание необратимых морфологических изменений (интерстициальный фиброз) параллельно со снижением функциональных возможностей почек, формированием хронической болезни почек [1, 2].

Тубулоинтерстициальные болезни почек (ТИБП) — это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии с преимущественным вовлечением в патологический процесс канальцев и интерстициальной ткани [3]. В эту группу включают как воспалительные и иммуновоспалительные поражения почек, так и метаболические, токсические поражения без ведущего воспалительного компонента. В Международной классификации болезней X пересмотра представлены шифрами N 10.0–N 16.8 [4].

¹ Контактная информация:
zorin2000@yandex.ru

Характеристика пациентов и детей контрольной группы						Таблица
Исследуемый признак	Больные РН, n = 118		Больные ПМР, n = 40		Контрольная группа, n = 30	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст						
1–3 года	19	16,1	5	12,5	4	13,4
4–7 лет	18	15,3	6	15	5	16,6
8–12 лет	36	30,5	16	40	9	30
13–17 лет	45	38,1	13	32,5	12	40
Пол						
Мальчики	57	48,3	22	55	15	50
Девочки	61	51,7	18	46,7	15	50
Давность болезни						
Менее 1 года	30	25,4	12	30	–	–
1–3 года	26	22,1	14	35	–	–
4–6 лет	32	27,1	9	22,5	–	–
Более 6 лет	30	25,4	5	12,5	–	–
Примечание. n — число пациентов.						

Острые ТИБП — это острые интерстициальные нефриты, клинически характеризуются острым началом, лихорадкой, гематурией, полиурией, снижением относительной плотности мочи, часто протекают с острым почечным повреждением (недостаточностью) [5].

Клиническая картина хронических ТИБП определяется постепенно прогрессирующими канальцевыми расстройствами [6]. Относительно быстро, опережая клубочковые нарушения,

развиваются водно-электролитные сдвиги (ацидоз, гиперкалиемия), полиурия, изменения концентрационной функции почек [7]. Поражение того или иного отдела нефрона приводит к определенным функциональным нарушениям, свойственным именно этому отделу. Так, при проксимальной канальцевой недостаточности развивается проксимальный почечный канальцевый ацидоз, глюкозурия, тубулярная протеинурия или в полном объеме синдром Фанкони; при дис-

тальной канальцевой недостаточности — почечный дистальный канальцевый ацидоз, иногда с гиперкалиемией или с потерей натрия (сольтеряющая почка) [8].

Острое или хроническое повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек — основа формирования ТИБП [9]. К факторам инициации интерстициального повреждения относят: интратенальный рефлюкс, ренальную инфекцию, гемодинамические нарушения, токсическое действие лекарств, артериальную гипертензию, гипоксию, гиперфильтрацию в сохраненных нефронах, протеинурию при гломерулопатиях [10–28]. В этой связи изучение вопросов ранней диагностики тубулоинтерстициального поражения почек является актуальной проблемой педиатрии, нефрологии, урологии.

Материалы и методы исследования

Целью настоящего исследования было разработать дополнительные критерии ранней диагностики тубулоинтерстициального поражения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР).

Проведено сопоставление комплекса клинических, параклинических данных 188 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, больных рефлюкс-нефропатией (n = 118), пациентов с ПМР без признаков ТИПП (n = 40) и детей контрольной группы (n = 30) (табл.).

Критерии включения больных в исследование:

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;
- возраст пациентов от 1 года до 18 лет включительно;
- наличие верифицированных диагнозов по международным критериям: рефлюкс-нефropатия (РН) (J. M. Smellie, 1985), международный комитет по изучению ПМР (1981);
- отсутствие клинико-лабораторных признаков обострения заболевания в течение последних 3 месяцев.

Критерии исключения больных из исследования:

- отказ родителей от участия в клиническом исследовании;
- двусторонняя РН.

В результате проведенного обследования были выделены следующие группы клинического наблюдения:

- 1) дети с рефлюкс-нефропатией А (n = 30);

- 2) дети с рефлюкс-нефропатией В (n = 30);

- 3) дети с рефлюкс-нефропатией С (n = 30);

- 4) дети с рефлюкс-нефропатией D (n = 28);

- 5) дети с ПМР без признаков ТИПП (n = 40).

Контрольную группу составили дети (n = 30) без органической патологии почек.

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга.

Всем детям проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой: среднего значения артериального давления (АД) (систолического (САД), диастолического (ДАД), индекса времени (ИВ); суточного индекса (СИ) [29].

Нефросцинтиграфия, позволившая верифицировать степени рефлюкс-нефропатии, проводилась на базе отделений радиоизотопной диагностики ГБУЗ Оренбургская ОКБ, ГБУЗ Самарская ОКБ им. М. И. Калинина.

Проведено изучение внутривисцеральной гемодинамики методом ультразвукового исследования в режиме дуплексного доплеровского сканирования с цветным картированием и доплерографией почечных сосудов, последовательной локацией почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий. Количественный анализ кровотока осуществляли с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований по следующим параметрам: Vs — максимальная величина скорости в фазе систолы, мм/сек; Vd — конечная минимальная величина скорости в фазе диастолы, мм/сек; индекс Stuart (систо-диастолическое соотношение); Ri — индекс резистентности; Pi — пульсационный индекс.

Всем детям проводилось определение в моче, экскретируемой за 24 часа, цитокинов — интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, факторов роста: фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β). Сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток; забор образцов, по 15 мл каждый, осуществляется из общего объема после измерения суточного диуреза. Образцы мочи хранились при –20 °C до проведения анализа. Для измерения уровней изучаемых цитокинов и факторов роста использовались наборы для иммуноферментного анализа: «The

BioSource Human IL-1α ELISA», «The BioSource Human IL-6 ELISA», «The BioSource Human IL-8/NAP-1 ELISA», «The BioSource Human IL-10 ELISA», «The BioSource Human TNF-α ELISA», «The BioSource Human TGF-β1 ELISA» (BIOSOURCE, США). Выполнение исследований методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводилось на многофункциональном анализаторе «Clima» (Финляндия).

Определение альбуминурии/протеинурии проводилось прямым иммунотурбидиметрическим методом. Содержание альбумина в исследуемом образце определяли по калибровочной кривой, которую строили по результатам определения концентрации альбумина с применением набора калибраторов. Содержание альбумина, определенное во второй после утренней 3-часовой порции мочи, умножали на 8 для получения содержания альбумина в суточной моче с последующим пересчетом по формуле: Альбумин/креатин (мг/г) = альбумин (г/л) × 1000/креатинин (г/л).

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), среднеквадратического отклонения (s), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при p < 0,05. Для выявления статистически значимых различий в сравниваемых группах использованы параметрический метод и непараметрический ранговый метод. Коэффициент корреляции между основными параметрами рассчитан по критерию Спирмена с применением корреляционного анализа и расчетом коэффициента корреляции (r). Степень тесноты связи оценивалась по величине коэффициента корреляции по системе Кэндэл (1978): r < 0,1 — связь отсутствует; 0,1 < r < 0,3 — слабая степень связи; 0,3 < r < 0,7 — умеренная степень связи; 0,7 < r < 1,0 — сильная степень связи.

Для выявления предикторов формирования ТИПП проведены корреляционный анализ, факторный анализ, регрессионный анализ. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь зависимых и независимых исследуемых показателей, определил вклад отдельных предикторов в формирование ТИПП у детей с ПМР на основании оценки сово-

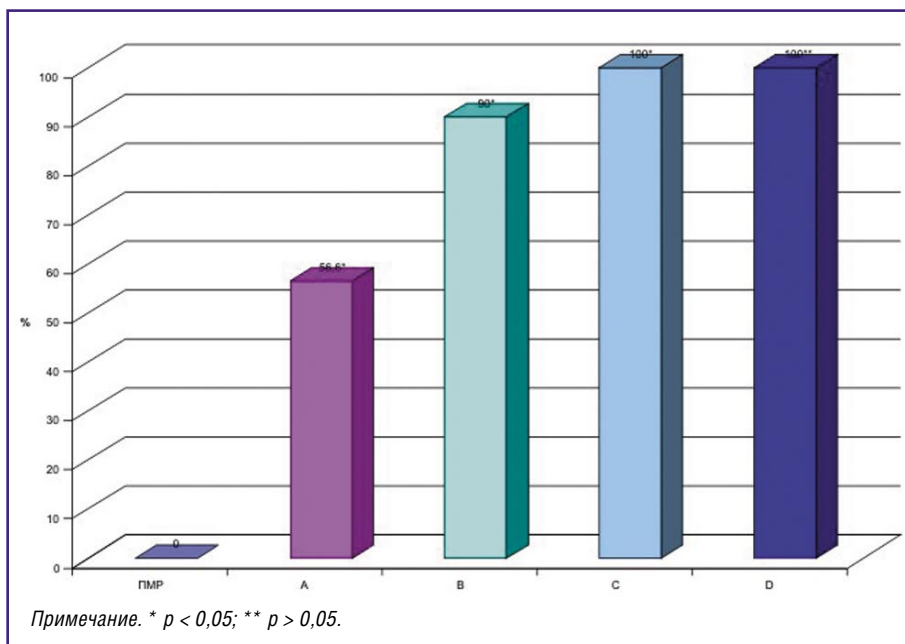


Рис. 1. Частота синдрома артериальной гипертензии у пациентов с РН на разных стадиях ТИП

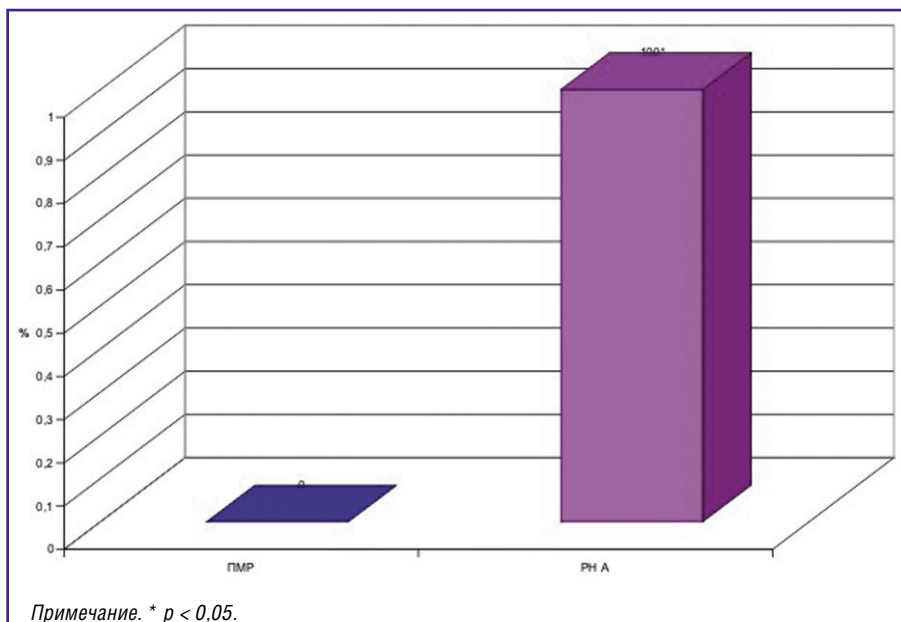


Рис. 2. Частота выявления альбуминурии/протеинурии у пациентов с ПМР и РН А (ТИП)

купности парных корреляционных зависимостей ($r > 0,6$). Факторный анализ проведен с целью установления групповых обусловленностей между предикторами формирования ТИП, позволивших сгруппировать ближайшие из них по дисперсии. Регрессионные модели с использованием наиболее информативных показателей построены для прогнозирования формирования ТИП у детей с ПМР. Точность уравнений регрессии определялась коэффициентом детерминации ($> 0,5$), обуславливающим

высокую прогностическую характеристику построенных моделей прогнозирования инициации и прогрессирования ТИП у детей.

Для определения информативности разработанного алгоритма ранней диагностики ТИП у детей с ПМР применены принципы клинической эпидемиологии с оценкой чувствительности (Se), специфичности (Sp), точности (Ac), прогностической ценности положительного результата (ПЦПР), прогностической ценности отрицательного результата (ПЦОР) [30].

Результаты

При сравнительном сопоставлении результатов клинического обследования детей с ТИП при РН и ПМР без признаков ТИП установлены достоверные различия частоты клинических признаков. У 102 пациентов (86,4%) с РН отмечался синдром артериальной гипертензии (рис. 1). Рецидивы ренальной инфекции выявлены у 88,1% детей ($n = 104$) с РН, тогда как у пациентов с ПМР эти синдромы отсутствовали ($n = 0$) ($p < 0,001$).

Синдром артериальной гипертензии выявлен преимущественно у больных в возрасте от 8 до 12 лет — у 50% и от 13 до 18 лет — у 63,8%, у детей до 7 лет — у 15%. У больных с РН среднесуточное систолическое АД было выше нормативных возрастных показателей на $2,3 \pm 2,1\%$, среднесуточное диастолическое — на $9,7 \pm 4,6\%$. У 43,1% детей ($n = 44$) суточный индекс верифицировался как «over-dippers», у 56,9% пациентов ($n = 58$) как «non-dippers».

Анализ характера мочевого синдрома у больных с РН на различных стадиях ТИП показал, что у всех пациентов с РН мочевой синдром характеризовался сочетанием альбуминурии/протеинурии (100%, $n = 118$) с лейкоцитурией (88,1%, $n = 104$), микрогематурией (75,4%, $n = 89$). Изменения в моче у детей с ПМР отсутствовали ($p < 0,001$). Установлены достоверные различия ($p < 0,001$) частоты выявления альбуминурии/протеинурии у больных на стадии инициации интерстициального повреждения (формирования ТИП) (РН А, 100%, $n = 30$), по сравнению с группой детей с ПМР без признаков нефросклероза ($n = 0$) (рис. 2).

Выявлены нарушения параметров уродинамики у детей сравниваемых групп. Среди детей со сформированным ТИП ПМР в анамнезе был выявлен у 53 пациентов слева, у 65 — справа. При этом ПМР I степени выявлен у 12 пациентов, II степени — у 31, III степени — у 47, IV степени — у 19, V степени — у 9 пациентов. Установлена прямая зависимость между высотой ПМР и тяжестью РН: чем выше степень ПМР, тем тяжелее степень РН, т. е. ТИП ($r = 0,9$). Установлено, что у 38,1% ($n = 45$) пациентов с ТИП выявлен САКУТ (Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, врожденные anomalies почки и мочевыводящего тракта) с нарушением уродинамики, преимущественно уретеро-везикального сегмента, достоверно чаще, чем при

ПМР, — 10%, $p < 0,001$. В структуре САКУТ при ТИПП преобладали: гидронефроз, уретерогидронефроз (64,4% больных, $n = 29$), удвоение почки (11,1%, $n = 5$), поясничная дистопия почки (8,8%, $n = 4$), мегауретер (4,4%, $n = 2$), сложные пороки развития — дивертикул мочевого пузыря и мегауретер (6,6%, $n = 3$); а также дисплазия почки (4,4%, $n = 2$) (рис. 3).

Достоверно чаще дизметаболические нарушения выявлены у пациентов с ТИПП по сравнению с детьми с ПМР (4%, $n = 1$, $p < 0,001$).

При анализе показателей внутрипочечной гемодинамики у детей с РН по данным доплерографии сосудов почек доказано, что по мере инициации интерстициального повреждения происходит снижение внутрипочечного кровотока: показателей систолической скорости кровотока (V_s), диастолической скорости кровотока (V_d) ($p < 0,05$) (рис. 4).

При сравнительном анализе функционального состояния почек у детей с РН выявлены достоверные различия частоты нарушений почечных функций у детей с РН по сравнению с пациентами с ПМР без признаков ТИПП ($p < 0,05$). На начальной стадии ТИПП установлено достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с РН А по сравнению с детьми с ПМР ($p < 0,05$). Доказано, что по мере прогрессирования ТИПП у пациентов с РН отмечается постатийное снижение СКФ с исходом в хроническую болезнь почек (рис. 5).

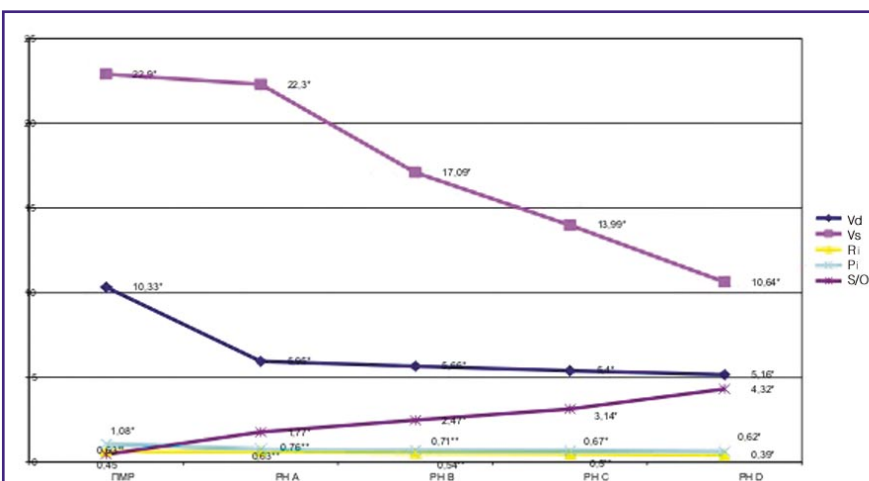
Снижение функции почек по канальцевому типу выявлено у пациентов с РН: гипераминиоацидурия (68,6%, $n = 81$), снижение ацидогенеза по показателю титруемой кислотности мочи (57,6%, $n = 68$), экскреции аммиака (34,7%, $n = 41$), уровня канальцевой реабсорбции (30,5%, $n = 36$), изменение концентрационной функции по показателю снижения относительной плотности мочи (71,1%, $n = 84$). У больных с РН наблюдалось снижение реабсорбции фосфатов (37,3%, $n = 44$), аминокислот (62,7%, $n = 74$) в проксимальных канальцах.

Снижение параметров внутрипочечной гемодинамики, функционального состояния почек подтверждены данными нефросцинтиграфии, проведенной у детей с РН на разных стадиях ТИПП.

Установлено, что по мере инициации интерстициального повреждения происходит снижение показателей максимальной активности (МА),

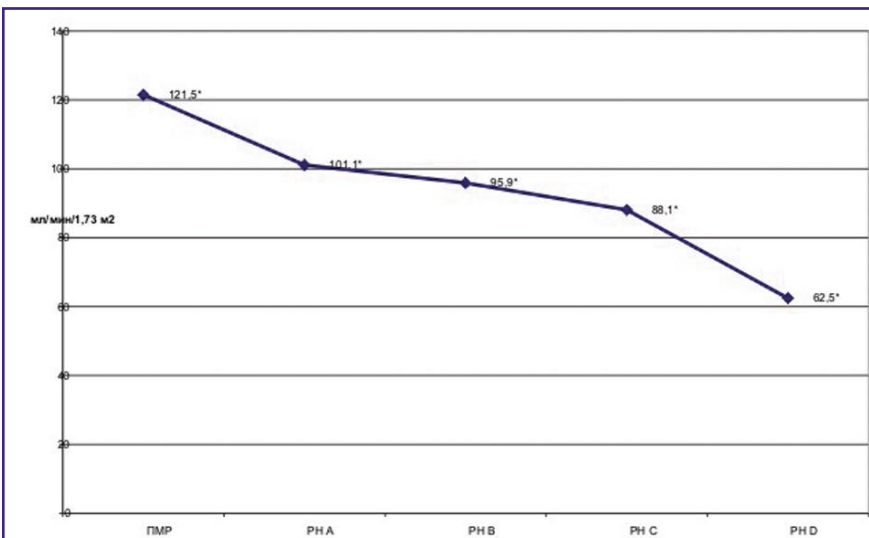


Рис. 3. Структура САКУТ у детей с ТИПП



Примечание. * $p < 0,05$; ** $p > 0,05$.

Рис. 4. Характеристика параметров внутрипочечной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек у пациентов с ПМР и РН



Примечание. * $p < 0,05$.

Рис. 5. Показатели СКФ у пациентов с РН на разных стадиях ТИПП у детей

средней скорости прохождения радиофармацевтического препарата (РФП) через сосудистое русло почек (СРП), вклада суммарных скоростей (ВСС) ($p < 0,05$) (рис. 6).

Анализ суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) и факторов роста (ФНО- α , ТФР- β) сви-

детельствовал о преобладании экскреции провоспалительных, просклеротических цитокинов и факторов роста над противовоспалительными, что подтверждает превалирование процесса фиброгенеза над воспалением по мере инициации и прогрессирования ТИПП (рис. 7).

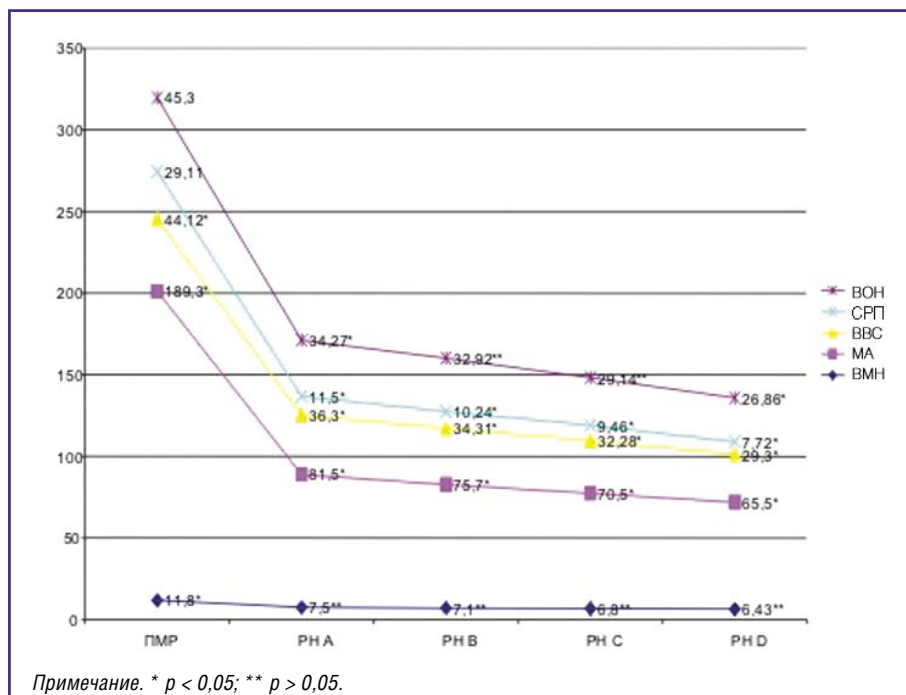


Рис. 6. Параметры нефросцинтиграмм пациентов с ПМР и ТИПП при РН

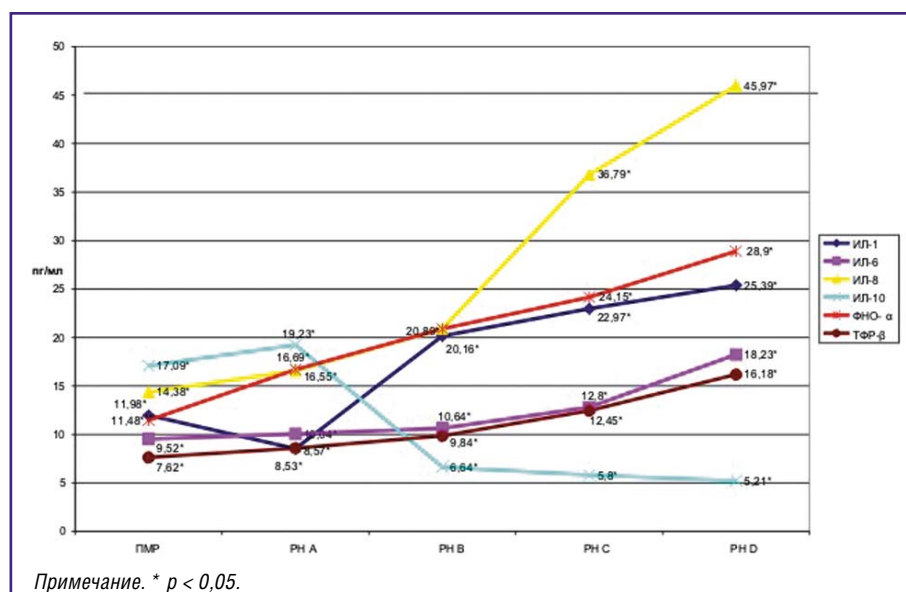


Рис. 7. Цитокиновый профиль мочи больных с ПМР без признаков ТИПП и с РН

Для выявления предикторов формирования ТИПП у детей с ПМР без признаков ТИПП проведен корреляционный анализ показателей: анамнестических, клинко-параклинических, гемодинамических, уродинамических, иммунологических.

Доказано, что ведущее место среди предикторов инициации интерстициального повреждения по данным корреляционного анализа принадлежит иммунологическим факторам: провоспалительным цитокинам — ИЛ-1, ИЛ-6,

ИЛ-8, противовоспалительному цитокину ИЛ-10; факторам роста: провоспалительному ФНО-α, просклеротическому ТФР-β (31,6%). На долю гемодинамических факторов (Vd, Vs по данным доплерографии сосудов почек; МА, СРП, ВСС по данным нефросцинтиграфии) приходится 26,3%; клинко-параклинических факторов (альбинурия/протеинурия, СКФ, артериальная гипертензия, ренальная инфекция) — 18,1%; уродинамических факторов (высокая степень ПМР, сочетание ПМР с САКУТ, сочета-

ние ПМР с НДМП) — 13,5%; анамнестических факторов (наследственная отягощенность по патологии почек в семье, отягощенный антенатальный период) — 10,5%.

В ходе проведенного факторного анализа подтверждено ведущее значение иммунологических предикторов в инициации ТИПП (фактор 1 — 38,05%), полученных при совокупной оценке корреляционных связей (31,6%).

На основании данных корреляционного и факторного анализа сформулирована концепция инициации ТИПП у детей с ПМР. Доказано, что формирование интерстициального повреждения у пациентов с ПМР происходит при взаимодействии иммунных (увеличение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и ФНО-α; просклеротического ТФР-β; противовоспалительного ИЛ-10) и неиммунных факторов (нарушение уродинамики, рецидивы бактериального воспаления ТИПП, нарушение внутрипочечной гемодинамики, формирование артериальной гипертензии, альбинурии/протеинурии).

На основе выявленных ведущих предикторов инициации интерстициального повреждения по результатам математического анализа с использованием модели построения множественной регрессии создано уравнение по прогнозу формирования ТИПП у детей с ПМР:

$$y = 84,819 + 2,021 \times X_1 - 0,857 \times X_2 + 0,576 \times X_3,$$

где y — СКФ у детей с РНА (ТИПП), X_1 — ИЛ-6 (пг/мл/24 ч) в моче детей с ПМР без ТИПП, X_2 — ФНО-α (пг/мл/24 ч) в моче детей с ПМР без ТИПП, X_3 — Vd мм/с по данным доплерографии сосудов почек детей с ПМР без ТИПП.

Уравнение по прогнозированию формирования ТИПП у детей апробировано на группе пациентов с ПМР без признаков ТИПП ($n = 100$), наблюдавшихся проспективно 5 лет. Подтверждена высокая диагностическая и прогностическая информативность разработанного уравнения ($Se = 0,95$, $Sp = 0,94$, $Ac = 0,95$, $ПЦПР = 0,96$, $ПЦОР = 0,91$).

Обсуждение результатов

Отличительные признаки тубуло-интерстициального поражения почек от пузырно-мочеточникового рефлюкса без признаков нефропатии у детей характеризуются наличием синдрома артериальной гипертензии, рецидивов ренальной инфекции, мочевым синдромом (альбинурия/протеинурия).

При инициации интерстициального повреждения почек у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом отмечается снижение параметров интратенальной гемодинамики: систолической скорости кровотока (Vs), диастолической скорости кровотока (Vd).

По мере инициации и прогрессирования тубулоинтерстициального поражения происходит поэтапное снижение скорости клубочковой фильтрации и канальцевых функций почек с исходом в хроническую болезнь почек.

Формирование тубулоинтерстициального поражения почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе характеризуется увеличением экскреции с мочой провоспалительных и просклеротических цитокинов и факторов роста.

Предикторами инициации интерстициального повреждения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом являются иммунологические (увеличение продукции провоспалительных ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , просклеротического ТФР- β цитокинов и факторов роста); гемодинамические (снижение Vs, Vd), клинико-параклинические (артериальная гипертензия, альбуминурия/протеинурия, ренальная инфекция, скорость клубочковой фильтрации) факторы. Ведущими предикторами формирования тубулоинтерстициального поражения почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом являются иммунологические, вклад которых при формировании составляет 38,05%.

Прогнозирование инициации интерстициального повреждения почек у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом основывается на использовании комплекса иммунологических, гемодинамических факторов, позволяющих с вероятностью 94% прогнозировать развитие ТИПП.

Показатели суточной экскреции с мочой цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8), факторов роста (ФНО- α , ТФР- β), внутрипочечной гемодинамики: Vd, Vs по данным доплерографии сосудов почек являются дополнительными критериями ранней диагностики тубулоинтерстициального поражения почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей; должны использоваться педиатрами, нефрологами, урологами в комплексном наблюдении за пациентами с пузырно-мочеточниковым рефлюксом для ранней диагностики тубулоинтерстициального поражения почек у детей. ■

Литература

1. Вялова А. А. Современные представления

о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в практической нефрологии // Педиатрия. 2008. № 3. С. 129–131.

2. Вялова А. А. Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. 2008. Т. 87, № 3. С. 122–127.
3. Шулуто Б. И. Нефрология. Современное состояние проблемы: Руководство для врачей. СПб: РЕНКОР, 2002. 780 с.
4. Мухин Н. А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // Терапевтический архив. 2007. № 6. С. 5–10.
5. Махачев Б. М. Рефлюкс-нефропатия у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. № 6. С. 24–28.
6. Goldman M., Stordeur P. Interleukin-10 as a anti-stress cytokine // European Cytokine Network. 1997. V. 8, № 3. P. 301–302.
7. Consensus conference on early chronic kidney disease. Editors B. Williams, R. Stuart, C. Rodger // NDT. 2007. Vol. 22 (suppl.). P. 1–63.
8. Сигитова О. Н. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность: современные подходы к терминологии, классификации и диагностике // Вестник современной клинической медицины. 2008. № 1. С. 87.
9. Конькова Н. Е., Игнатова М. С., Длин В. В. Эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у детей с различными заболеваниями почек. В сб. «6-й съезд научного общества нефрологов России». М., 2005. С. 28.
10. Картамышева Н. Н. Тубулоинтерстициальные изменения при хронических заболеваниях почек у детей. Автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2002. С. 24.
11. Картамышева Н. Н., Чумакова О. В., Кучеренко А. Г. Факторы прогрессирования хронического пиелонефрита и хронического интерстициального нефрита // Педиатрия. 2004. № 5. С. 50–53.
12. Паунова С. С. ПМР и рефлюксная нефропатия // Международная школа по детской нефрологии под эгидой International paediatric nephrology association, european society for paediatric nephrology. Лекции. Оренбург, 2010. С. 233–247.
13. Пекарева Н. А., Чупрова А. В., Лоскутова С. А. и др. Патогенетическое значение динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей // Педиатрия. 2008. № 3. С. 23–27.
14. Ратова Л. Г., Дмитриев В. В., Толпыгина С. Н., Чазова И. Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике // Consilium medicum. 2001. № 2. Приложение. С. 2–14.
15. Скутина Л. Е., Дворяковский И. Ю., Зоркин С. Н. Ультразвуковая СЭХО и доплерографическая оценка состояния почечного кровотока при обструктивных уропатиях у детей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2006. № 2. С. 66–76.
16. Таболин В. А., Бельмер С. В., Османов И. М. Нефрология детского возраста: Практическое руководство по детским болезням / Под ред. В. Ф. Коколиной, А. Г. Румянцев. М.: Медпрактик-М, 2005. 712 с.
17. Узунова А. Н., Глухова Л. В. Особенности клинического течения и гемодинамики почек у детей с хроническим вторичным пиелонефритом, развившимся на фоне дисплазии соединительной ткани. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. М.-Тверь-СПб, 2010. С. 288–294.
18. Хворостов И. Н., Зоркин С. Н., Смирнов И. Е. Значение определения уровня цитокинов при обструктивных уропатиях у детей // Вестник Волгоградского медицинского университета. 2005. № 2 (14). С. 45–49.
19. Шишкин А. Н. Тубулоинтерстициальные заболевания почек // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006. № 1. С. 25–28.
20. Эрман М. В. Детская нефрология. СПб, 2010. С. 683.
21. Berger E. D., Bader B. D., Ebert C., Risler T., Erley C. M. Reduction of proteinuria; combined effects of receptor blockade and low dose angiotensin-converting enzyme inhibition // J. Hypertens. 2002. V. 20. P. 739–743.
22. Cinotti G. A., Zucchelli P. C. Effect of Lisinopril on the progression of renal insufficiency in mild proteinuric nondiabetic nephropathies // Nephron Dial Transplant 2001; 16; 5: 961–966.
23. Eddy A. A. Proteinuria and interstitial injury // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 277–281.
24. Kawauchi A., Yamao Y., Ukimura O. et al. Evaluation of reflux kidney using renal resistive index // J. Urol. 2001. Vol. 165. № 6. Pt 1. P. 2010–2012.
25. Marks S., Gordon I., Tullus K. Imaging in childhood urinary tract infections: time in reduce investigations // Pediatr Nephrol. 2008. V. 23. P. 9–17.
26. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification // Am J Kidney Dis. 2002. Vol. 39. P. 1–266.
27. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) // Annual report. 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD.
28. Zaffanello M., Franchini M., Brugnara M., Fanos V. Evaluating kidney damage from vesico-ureteral reflux in children // J. Kidney diseases and transplantation. 2009. Vol. 20 (1). P. 57–68.
29. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J. K. et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension // Journal of Hypertension. 2009. Vol. 27. P. 1719–1742.
30. Котельников Г. П., Шнигель А. С. Доказательная медицина. Учебное пособие. Самара: ГОУ ВПО СамГМУ. 2009. С. 90.

Пренатальное консультирование детским урологом и тактика принятия решений при диагностике синдрома «мегацистис» в первом триместре гестации

Л. А. Дерюгина*, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Горемыкин*, доктор медицинских наук, профессор

Н. П. Ивченкова**

Д. В. Рожкова***, кандидат медицинских наук

Т. В. Отпущенникова*,¹ кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

** ГУЗ Саратовский областной ПЦ, Саратов

*** НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, Саратов

Резюме. Проведен анализ перинатальных исходов течения беременностей и разработан алгоритм тактических решений при выявлении синдрома «мегацистис» плода в первом триместре гестации.

Ключевые слова: пороки мочевыделительной системы, антенатальная диагностика, синдром мегацистис, алгоритм тактических решений.

Abstract. Analysis of perinatal outcomes of pregnancy course was done, and the algorithm of tactic decisions in revealing megacystis syndrome of the fetus in the first term of gestation was developed.

Keywords: troubles in urinary system, antenatal diagnostics, megacystis syndrome, algorithm of tactic decisions

Одним из актуальных аспектов современной детской урологии является диагностика пороков мочевыделительной системы на антенатальном этапе, их доля среди всех антенатально диагностируемых пороков составляет 26–28% [1]. Высокая распространенность и многообразие пороков органов мочевыделения, тяжесть осложнений и нередко их фатальная предопределенность заставляют рассматривать проблему их существования с точки зрения их профилактики [2]. Качественно проведенная антенатальная диагностика позволяет существенно повысить достоверность прогноза, спланировать сроки, объем лечебных мероприятий, проводимых на этапе доклинических проявлений, что в своем комплексе предопределяет исход диагностируемого патологического состояния, предотвращает развитие опасных для жизни осложнений, снижает вероятность рождения детей

с тяжелыми инкурабельными пороками [3].

Обращаясь к детским урологам и хирургам, педиатрам, врачам акушерам, генетикам и специалистам ультразвуковой диагностики в качестве основной аудитории для дискуссии по проблеме пренатальной диагностики (ПД) врожденных пороков развития (ВПР) мочевыделительной системы (МВС), мы предлагаем сместить акцент при выявлении данной патологии на максимально ранние гестационные сроки, то есть на первый триместр гестации и обсудить прогностическую значимость такой позиции.

С одной стороны, на сегодняшний день приоритеты для решения проблем первого триместра гестации до сих пор полностью возложены на врачей ультразвуковой диагностики (УЗ), акушеров и генетиков. С другой стороны, в настоящее время в соответствии с имеющимся законодательством детский уролог должен принимать участие в пренатальном консультировании, а именно пренатальном прогнозировании диагностированной патологии плода, нести

ответственность за принятые решения. В конце концов, именно детский уролог и является тем доктором, который в последующем и занимается лечением данных пациентов [4].

В Европейской пренатальной диагностике настоящего времени заложена идеология раннего пренатального скрининга, сформулированная основателем Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation, FMF, Лондон) Кипросом Николаидисом. Если ранее считалось, что все осложнения развития плода и течения беременности возникают либо реализуются во второй половине беременности, и это предопределяло увеличение частоты контролируемых диагностических процедур с целью выявления патологии, то исследования последнего времени доказали, что формирование осложнений развития плода происходят в сроки до 12 недель и срок первого скрининга 11–14 недель беременности оптимален для диагностики большинства летальных и инвалидизирующих ВПР и хромосомных аномалий (ХА). Данный тезис декларирован в виде основного бренда Фонда медицины плода: «пере-

¹ Контактная информация: tkatinal@yandex.ru

вернуть «диагностическую пирамиду», заложив в ее основание качественный ранний пренатальный скрининг первого триместра гестации» [5].

ПД врожденных и наследственных заболеваний (ВНЗ) ставит своей задачей выявление ВПР, ХА, моногенных заболеваний. По данным Европейского регистра ВПР у новорожденных частота ВПР регистрируется в пределах 2,5–3,0%, ХА, в основном трисомии, составляют суммарно 2–3 случая на 1000 рождений, а моногенные заболевания регистрируются у 0,5–1,4% родившихся детей. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота ВНЗ среди живого- и мертворожденных детей не превышает 4–6% [6–8].

Существующая в России с декабря 1993 г. трехуровневая система пренатальной диагностики, включающая УЗИ, биохимический скрининг второго триместра, инвазивные методы (амниоцентез, кордоцентез), не оправдала себя, и подведенные итоги были неутешительными. Реформирование системы массового пренатального обследования беременных женщин было основано на положительном международном опыте Фонда медицины плода и включено в национальный проект «Здоровье» с 2010 года с переводом на экспертный уровень всех субъектов Российской Федерации [6].

В качестве приоритетной основы ПД был выбран алгоритм программы Астрайя, базирующийся на рекомендациях Фонда медицины плода (FetalMedicine Foundation, FMF): 1) декретированные сроки проведения исследований — 11–14 недель; 2) комплекс сертифицированных неинвазивных диагностических методов: ультразвуковой и биохимический скрининг (определение молекулярных сывороточных маркеров: свободной бета-единицы хорионического гонадотропина человеческого (ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (ПАПП-А)); 3) комбинированный расчет индивидуального риска хромосомных аномалий с отнесением в группу риска беременных, чей риск составил 1:100 и выше [6].

Наряду с этим за последние годы констатированы значительные успехи в развитии фундаментальных вопросов антенатальной урологии. Разработан диагностический алгоритм пренатальной ультразвуковой идентификации вариантов пороков мочевыделительной системы, что приблизило нас к постановке пренатального диагноза. Определены прогностические критерии перспективной функции почек и объективные

уродинамические критерии «фатальных пороков» и т. д. [3, 9, 10]. Однако важно отметить, что все это касается второго и в большей степени третьего триместра гестации, когда анатомические структуры плода, а вместе с тем и ультразвуковые маркеры патологии МВС становятся наиболее выраженными и доступными для визуализации. Однако в случаях диагностики прогностически неблагоприятных пороков развития упущены сроки для прерывания беременности. Именно эти обстоятельства заставили нас поддержать основной тезис Фонда медицины плода и обратиться к обсуждению вопроса антенатальной диагностики патологии МВС, сместив акцент на первый триместр гестации.

Для первого триместра гестации манифестным УЗ-маркером пороков МВС является синдром «мегацистис», который в литературной дискуссии имеет неоднозначную трактовку, а соответственно, противоречивые тактические рекомендации [11–14].

Частота выявления синдрома «мегацистис» первого триместра беременности составляет 0,02–0,19% [13, 14]. Синдром фетального увеличения мочевого пузыря большинство авторов трактует как результат низкой обструкции мочевых путей, причинами которой могут явиться патология уретры в виде атрезии или фиброstenоза, дисгенезии клоаки с атрезией прямой кишки и уретры, встречающиеся у плодов обоего пола. Но наиболее часто диагностируется синдром клапанов задней уретры, характерный для плодов мужского пола [15].

Помимо этого, увеличение мочевого пузыря может сопровождать пороки МВС, патогенез которых не связан с наличием анатомической обструкции нижних мочевых путей, и обструкция в таких случаях носит функциональный характер. В настоящее время известно два синдрома: синдром мегацистис-мегауретер-микроколон-кишечной гипоперистальтики и prune-belle синдром. Причина функциональной обструкции детрузора обусловлена резким снижением, а вернее, отсутствием его сократительной способности, что морфологически проявляется дегенерацией и разреженностью гладких мышц, разрастанием фиброзной ткани, наличием массивных гиалиновых отложений. Летальность при данных синдромах составляет от 20% до 50% вследствие легочной недостаточности в неонатальном периоде или почечной недостаточности в ранней детском возрасте [15–18].

Диагноз «синдром «мегацистис» плода» большинство авторов трактует как прогностически неблагоприятный признак, угрожаемый по перинатальным потерям вследствие декомпенсированных пороков мочевыделительной системы, ассоциированных с дисплазией почечной паренхимы. Наиболее неблагоприятным вариантом является формирование кистозной дисплазии почечной паренхимы (преимущественно IV типа по Поттеру) [7, 8, 11, 14, 20].

С другой стороны, N. Sebare и S. Sahid сообщают о самостоятельной спонтанной регрессии синдрома «мегацистис» плода и рождении здоровых детей [21]. Это, по-видимому, происходит из-за того, что формирование гладкомышечной мускулатуры и иннервации мочевого пузыря не заканчивается к 13-й неделе гестации и продолжается в последующие дни, что дает основание для саморазрешения проблемы в последующие недели внутриутробного развития плода [22].

Учитывая, что синдром «мегацистис» в 25–40% сочетается с хромосомной патологией [23], существенную роль для принятия решения о пролонгировании или прерывании беременности играют результаты генетических исследований, кариотипирования плодного материала. Большинство авторов сходятся во мнении, что клапаны задней уретры, а также prune-belle синдром не являются генетически наследуемой патологией, однако это не исключает возможность хромосомных поломок. A. W. Liao констатирует в 25% случаев наличие трисомии по 13-й и 18-й хромосоме при увеличении размеров мочевого пузыря от 7 до 15 мм у плодов 10–14 недель гестации [23].

Разнообразие литературных данных и неоднозначность тактических рекомендаций заставляет нас подробно и целенаправленно обсуждать данную проблему в кругу детских урологов и врачей антенатальной диагностики, осознавая сложность и ответственность при принятии решения как в случаях пролонгирования течения беременности, так и при ее прерывании.

Целью настоящей публикации является проведение анализа перинатальных исходов течения беременностей и разработка алгоритма тактических решений при выявлении синдрома «мегацистис» плода в первом триместре гестации.

Материалы и методы исследования

Нами проведен анализ течения 11 беременностей первого триместра

Таблица

Показатели размеров мочевого пузыря у 11 плодов первого триместра гестации с наличием синдрома «мегацистис», результаты кариотипирования, исходы беременностей

№	Возраст	Мочевой пузырь, мм	Пиелозктазия	Кариотип	Исход
1	36 лет	30	Нет		Прервана
	Через 2 недели наблюдения	38	d — 7 мм s — 8 мм		
2	35 лет	21	Нет	Норма	Замершая в 15 нед
3	31 год	14	d — 6,4 мм s — 5,1 мм	46XX + 47, 18	Прервана
	Через 2 недели наблюдения	20	d — 7 мм s — 8 мм		
4	27 лет	29	Нет		Прервана
5	25 лет	8	Нет		Пролонгирование
	Через 2 недели наблюдения	6	Нет		
6	40 лет	20	Нет	Норма	Прервана
7	31 год Омфалоцеле	15	Нет		Прервана
8	35 лет	20	Нет		Прервана
	Через 2 недели наблюдения	35	Нет		
9	41 год	30	d — 8 мм s — 8 мм		Прервана
10	39 лет	18	Нет	Норма	Прервана
	Через 2 недели наблюдения	48	d — 6 мм s — 8 мм		
11	31 год	12	s — 7 мм	Норма	Прервана
	Через 2 недели наблюдения	41	s — 7 мм		

с антенатально выявленным диагнозом: «синдром «мегацистис» плода», которые входили в группу перинатального наблюдения генетика Областного перинатального центра и детского уролога.

Продольный размер мочевого пузыря превышал условный норматив 7 мм и варьировал в пределах 8–31 мм (рис. 1).

Обращает на себя внимание, что в 85% случаев возраст женщин колебался от 31 до 41 года. Из 11 наблюдаемых беременных только 6 женщин прошли ранний пренатальный скрининг по программе Астрайя, 5 женщин обследованы не были. По результатам биохимического скрининга уровень ХГЧ был нормальным во всех случаях, уровень ПАПП-А отклонялся от нормальных значений у 2 из 6. Ультразвуковые маркеры ВПР и ХА были выявлены в виде: увеличения воротникового пространства до 26 и 30 мм у 2 плодов, наличие сочетанного порока развития — омфалоцеле — у 1 плода, в 1 случае диагностированы кисты пуповины. Ни у кого из обследованных плодов расчетный индивидуальный риск хромосомной патологии не превышал допустимых

значений (то есть во всех случаях был более 1:100) (табл.).

На момент диагностики данного состояния только в 2 случаях была выявлена одно- и двусторонняя пиелозктазия (рис. 2). При динамическом наблюдении в течение 2 недель на фоне нарастания размеров мочевого пузыря двусторонняя пиелозктазия выявлена в 5 случаях (рис. 3).

Результатом исследования явился анализ исходов течения беременностей.

Тактика принятия решений была мотивирована степенью поражения мочевыделительной системы, то есть степенью дилатации мочевого пузыря, наличием ретенции верхних мочевых путей.

Учитывая высокий процент сопутствующей генетической патологии при наличии синдрома «мегацистис» у плодов, в 5 случаях выполнено кариотипирование плодного материала (ворсин хориона). При этом в 1 случае выявлена трисомия по 18 паре хромосом с кариотипом 46XX + 47, 18 и беременность была прервана, в других случаях патологии кариотипа не выявлено.



Рис. 1. Беременность 13 недель. Синдром «мегацистис» плода

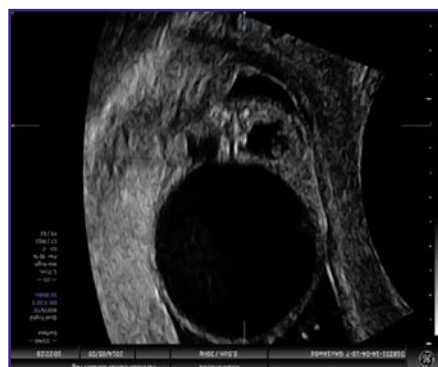


Рис. 2. Беременность 12 недель с наличием расширения лоханок обеих почек



Рис. 3. Беременность 15 недель. Расширение верхних мочевых путей у плода с синдромом «мегацистис»

В 5 наблюдениях после первичной визуализации увеличенного мочевого пузыря 14–30 мм продолжено динамическое наблюдение в течение 2 недель, что позволило констатировать нарастание увеличения мочевого пузыря и появление расширенных верхних мочевых путей у 4 плодов, что обосновало прерывание беременностей.

В 4 наблюдениях исходное значительное увеличение пузыря до 29–30 мм позволило связать это с выраженной обструкцией уретры и прервать беременность без проведения дополнительных исследований.

В 1 случае отмечена замершая беременность. В целом в 10 из 11 случаев беременности были прерваны.

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Новогоднее предложение

До 31 января оформите годовую бумажную подписку и выберите свой подарок:

одну из специализированных книг

купон со скидкой 20% на подписку



Специальное Новогоднее предложение!

Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ОАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки ЛВ 12 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1800 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____
Квитанция Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1800 руб. 00 коп. Итого _____ руб. _____ коп. « _____ » _____ 20 _____ г. С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен Подпись плательщика _____

В стоимость входят 10% НДС. Журналы доставляются с месяца, следующего за месяцем оплаты.
Подписка производится с любого месяца текущего полугодия.
Цены действительны до 30 июня 2015 г.

16+

Реклама

Только в 1 случае при исходном увеличении размеров пузыря до 8 мм динамическое наблюдение позволило наблюдать положительную динамику и нормализацию размеров пузыря, а как следствие — пролонгирование течения беременности. Однако исход ее оценить пока не представляется возможным, так как роды еще не произошли.

Проведенный анализ диагностических мероприятий и исходов течения беременностей позволил разработать диагностический алгоритм, который предполагает обязательное кариотипирование плодного материала при наличии размеров пузыря в пределах 7–15 мм. При подтверждении нарушения кариотипа целесообразно прерывание беременности, в противном случае — динамическое наблюдение до появления убедительных маркеров прогноза диагностируемого состояния.

Значительное исходное увеличение пузыря ≥ 20 –30 мм однозначно свидетельствует о выраженной обструкции нижних мочевых путей и не требует динамического наблюдения, целесообразно прерывание беременности.

Наличие расширения верхних мочевых путей не всегда дополняет синдром «мегацистис» в ранние сроки гестации (11–13 недель) и наиболее отчетливо определяется во втором и третьем триместрах гестации. Однако во всех случаях его наличие является фактором, отягощающим прогноз.

Таким образом, подводя итоги анализа литературных данных и результатов собственных наблюдений, очевидны несколько выводов:

1. Комплекс мероприятий, входящих в ранний пренатальный скрининг 11–14 недель гестации (молекулярно-генетические и ультразвуковые маркеры ВПР и ХА), не позволяет определить вероятность наличия у плода ВПР мочевыводительной системы. Выделение группы риска плодов, угрожаемых по наличию врожденной патологии МВС, происходит на основании диагностики увеличенного продольного размера мочевого пузыря ≥ 7 мм, что трактуют как синдром мегацистиса плода, и требует проведения тщательных диагностических мероприятий, позволяющих прогнозировать исход.
2. Синдром «мегацистиса плода» рассматривается как проявление выраженных нарушений уродинамики нижних мочевых путей анатомического или функционального генеза, лежащих в основе развития обструктивных нарушений верхних мочевых путей

и диспластичного развития почечной паренхимы, включая ее кистозную дисплазию, что предопределяет декомпенсацию почечных функций и неблагоприятный исход.

3. Комплекс диагностических процедур, уточняющих прогноз при выделении группы плодов с синдромом мегацистиса, включает проведение кариотипирования плодного материала (ворсин хориона) при отсутствии расширения верхних мочевых путей и размерах пузыря ≤ 20 мм и прерывание беременности в случаях выявленной хромосомной патологии.
4. Наличие увеличения мочевого пузыря ≥ 20 мм изолированно или при наличии расширений верхних мочевых путей является показанием для прерывания беременности.
5. Пролонгирование беременности рекомендовано во всех случаях умеренного расширения пузыря в пределах 7–15 мм при отсутствии расширения верхних мочевых путей, положительной динамики наблюдения в течение 2–3 недель, восстановления размеров мочевого пузыря.
6. Проведение диагностических мероприятий и выбор тактических решений должны проводиться при участии детского уролога, включая ante- и постнатальный этап динамического наблюдения и необходимого лечения. ■

Литература

1. Айламазан Э. К., Баранов В. С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 416.
2. Папаян А. В., Стяжкина И. С. Неонатальная нефрология. Рук.-во. СПб: Питер, 2002. С. 448.
3. Дерюгина Л. А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде. Дис. ... д.м.н. М., 2008. 307 с.
4. Дерюгина Л. А., Вишневский Е. Л., Казанская И. В., Морозов Д. А., Куликова Т. Н. Пренатальная диагностика урологических заболеваний // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. Т. 52. № 4. С. 50–54.
5. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11–13 + 6 недель беременности. Пер. с англ. Михайлова А., Некрасовой Е. СПб: ИД «Петрополис», 2007. 144 с.
6. Жученко Л. А., Голошубов П. А., Андреева Е. Н. и др. Анализ результатов раннего пренатального скрининга, выполняющегося по национальному приоритетному проекту «Здоровье» в субъектах Российской Федерации // Медицинский генетика. 2014. Т. 13, № 64. С. 3–55.
7. Медведев М. В., Алтынник Н. А., Юдина Е. В. Пренатальная диагностика врожденных пороков

развития в ранние сроки беременности / Под ред. Медведева М. В. М.: Реальное время, 2000. 160 с.

8. Медведев М. В. Пренатальная эхография. М.: Реальное время, 2005. 550 с.
9. Дерюгина Л. А., Куликова Т. Н., Долгов Б. В. Пренатальная пиелозктазия: критерии выбора диагностической тактики // Детская хирургия. 2005. № 6. С. 17–22.
10. Дерюгина Л. А., Чураков А. А., Краснова Е. И. «Фатальные» пороки почек и мочевыводительной системы плода // Пренатальная диагностика — трудные решения. Современные проблемы науки и образования. 2012. № 2. С. 92.
11. Ромеро Р., Пилу Д., Дженни Ф. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. М.: Медицина, 1994. 448 с.
12. Эстемов М. А. Мегацистис плода в I триместре беременности: случаи трансвагинальной ультразвуковой диагностики и обзор литературы // Пренатальная диагностика. 2005, т. 4 (3): 186–190.
13. Sebire N. J., Von Kaisenberg C., Rubio C., Snijders R. J., Nicolaidis K. H. Fetal megacystis at 10–14 weeks of gestation // Ultrasound Obstet Gynecol. 1996; 8, (6): 387–390.
14. Лиштван Л. М., Новикова И. В., Прибушная О. В. и др. Мегацистис у плодов в первом триместре беременности // Пренатальная диагностика. 2002; т. 1 (4): 272–277.
15. Медведев М. В. Так ли все безнадежно в случаях ранней пренатальной диагностики мегацистиса? // Пренатальная диагностика. 2002; т. 1 (4): 324–327.
16. Медведев М. В., Митков В. В. Ультразвуковая пренатальная диагностика врожденных пороков мочеполовой системы. В кн.: М. В. Медведев, В. В. Митков, Руководство для врачей по ультразвуковой диагностике. М., 1996. Т. 2: 205–225.
17. Stephens F. D. Morphology and embryogenesis of the triad. In Stephens F. D. (Editor): Congenital Malformations of the Urinary Tract. Praeger, New York, 1983, p. 485–511.
18. Ликрафт К. У., Холдер Т. М. Детская хирургия. СПб: ООО «Раритет-М», 1999. Т. 3. 400 с.
19. Minninen D. T., Mantoya F., Okada K. et al. Subcellular muscle studies in the prune-belly syndrome // J Urol. 1973, 109: 524–526.
20. Beirkena A. F., Feitz W. F. J., Nijhuis J. G. et al. Early urethral obstruction sequence: a lethal entity? // Fetal. Diagn. Ther. 1996; VII: p. 137–145.
21. Sebire N. J., Von Kaisenberg C., Rubio C., Snijders R. J., Nicolaidis K. H. Fetal megacystis at 10–14 weeks of gestation // Ultrasound Obstet Gynecol. 1996; 8 (6): 387–390.
22. Gilpin S. A., Gosling J. A. Smooth muscle in the wall of the developing human urinary bladder and urethra // Journal of Anatomy. 1983. V. 137, № 3, P. 503–512.
23. Liao A. W., Sebire N. J., Geerts L. et al. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: chromosomal defects and outcome according to bladder length // Ultrasound Obstet Gynecol. 2003; 21 (4): 338–41.



Отдаленные осложнения ортотопической илеоцистопластики (клинический случай)

А. Н. Муравьев¹, кандидат медицинских наук

А. А. Лебедев, кандидат медицинских наук

А. Ф. Семченко

Н. В. Орлова

ФГБУ СПб НИИФ МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Представлен клинический случай отдаленных осложнений интестинальной пластики рубцово-сморщенного мочевого пузыря. Предложены наиболее эффективные методы контроля на постгоспитальном этапе по профилактике тяжелых осложнений со стороны верхних мочевых путей.

Ключевые слова: ортотопическая илеоцистопластика, отдаленные осложнения, резервуарно-мочеточниково-почечный рефлюкс, уретерогидронефроз, гиперконтиненция, урофлоуметрия.

Abstract. We represent a clinical case of long-term complications of intestinal reconstruction of scar-corrugated bladder. We propose the most effective methods to control and prevent severe complications of the upper urinary tract during the post-hospital phase.

Keywords: orthotopic ileocystoplasty, long-term complications, reservoir-ureteral-renal reflux, ureterohydronephrosis, hypercontinence, uroflowmetry.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в реконструктивно-восстановительной хирургии в целом и оперативной урологии в частности, остается немало вопросов, которые требуют решения. Для частичного или полного замещения пораженного мочевого пузыря в настоящее время достаточно широко используются участки желудочно-кишечного тракта.

Ранее считалось, что после радикальной цистэктомии успех реконструктивных операций определяется, прежде всего, степенью удержания

мочи и достижением пациентами социальной адаптации [1, 2]. Не следует забывать, что цистопластика решает проблему нарушенной резервуарной функции, но не всегда на должном уровне обеспечивает эвакуаторную. Обследование пациентов с хронической задержкой мочи показало, что неполное опорожнение резервуара играет основную роль в развитии гидроуретеронефроза, поддержании воспаления верхних мочевых путей, а также в развитии нарушений кислотно-основного состава крови [3]. Немалую роль в этой проблеме играет неэффективное, некорординированное сокращение стенки неоцистиса, не позволяющее эффективно преодолеть уретральное сопротивление, что неизбежно при-

водит к гиперконтиненции, хронической задержке мочи и, как следствие, возникновению резервуарно-мочеточниково-почечного рефлюкса. До сих пор во всем мире наиболее предпочтительным из всех методов отведения мочи остается периодическая катетеризация мочевого пузыря, впервые предложенная в середине XX века и популяризированная J. Lapides [4]. Но, как показывает практический опыт, для пациентов эта процедура не всегда проста в осуществлении, часто вызывает негативную реакцию, возникают определенные трудности в подборе оптимальной частоты катетеризаций. От пациента требуется аккуратность и внимательность, но и эти качества не всегда могут уберечь от весьма тяжелых

¹ Контактная информация:
urolog5@gmail.com

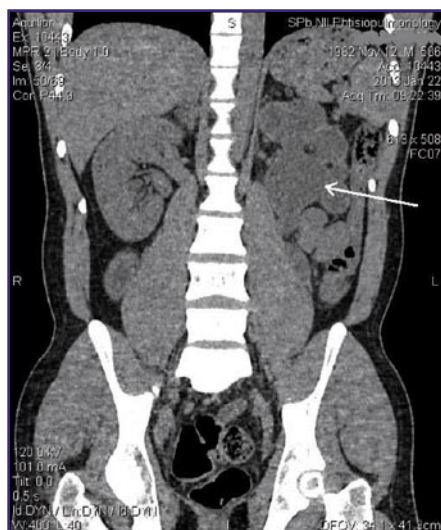


Рис. 1. Пациент К.
Уретерогидронефроз слева



Рис. 2. Пациент К. Перерастянутый
мочевой резервуар

осложнений. Один из таких примеров мы предлагаем вниманию коллег.

Материалы и методы исследования

Пациент К., 29 лет, поступил на обследование и лечение в клинику урологии СПб НИИФ МЗ РФ (Санкт-Петербург) 26.04.2005 г. с жалобами на резко учащенное (каждые 10–15 минут), болезненное мочеиспу-

сание с выраженной императивно-стью. Заболевание возникло внезапно, на фоне полного здоровья, за несколько месяцев до поступления в клинику. Возникшая дизурия исчезла после проведенного короткого курса антибактериальной терапии, но рецидивировала уже в ближайшие недели. С течением времени частота рецидивов возросла. В 09.04.2005 г. больной был доставлен бригадой неотложной помо-

щи в один из стационаров Петербурга, где установлен диагноз: «Хронический интерстициально-эрозивный цистит. Микроцистис. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс пассивный двухсторонний. Уретерогидронефроз двухсторонний». Для исключения специфической природы заболевания пациент переведен в НИИ фтизиопульмонологии. 12.05.2005 г. ему проведена биопсия стенки мочевого пузыря. Гистологическое исследование полученного материала не выявило признаков специфического процесса. Из-за резкого снижения резервуарной функции мочевого пузыря 24.05.2005 г. больному выполнены операции: цистэктомия; илеоцистопластика ортотопическая в модификации Studer. Результат гистологического исследования удаленного мочевого пузыря: склероз мышечного слоя, в подслизистом и мышечном слое массивная лимфоидно-лейкоцитарная инфильтрация, слизистая местами отсутствует и замещена воспалительными инфильтратами. Заключение: хронический интерстициально-эрозивный цистит. Признаков специфического воспаления не выявлено. Послеоперационный период протекал без осложнений. 08.07.2005 г. пациент был выписан в удовлетворительном состоянии для долечивания и диспансерного наблюдения в районную поликлинику.

07.02.2006 г. больной в экстренном порядке был госпитализирован в дежурный стационар Санкт-Петербурга с внутрибрюшинным посттравматическим разрывом мочевого резервуара. Выполнена ревизия брюшной полости, ушивание возникшего дефекта и надлонное дренирование неоцистиса. Повторная госпитализация в НИИ фтизиопульмонологии осуществлена сразу после выписки из больницы. В отделении фтизиоурологии пациенту выполнена

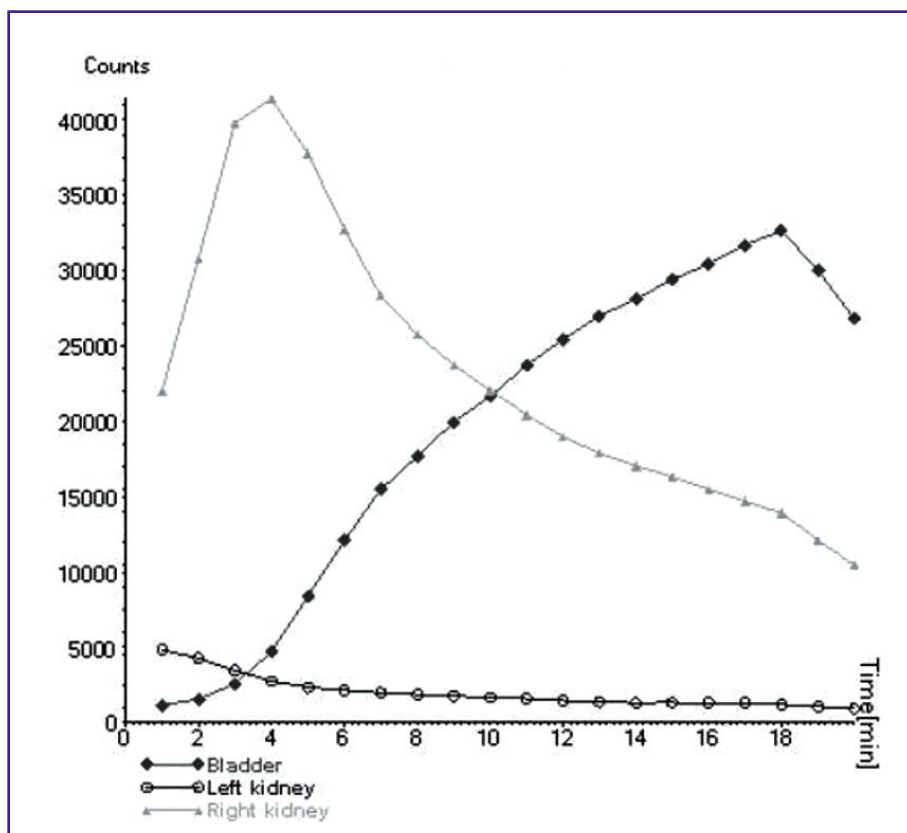


Рис. 3. Ренограмма пациента К.

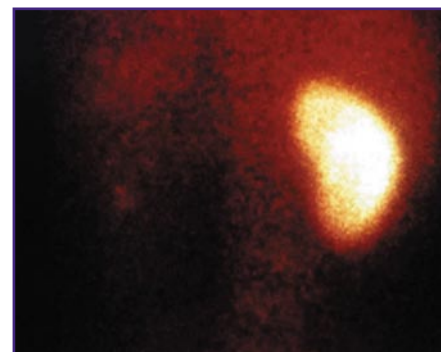


Рис. 4. Статическая скintiграмма
почек пациента К.

нисходящая цистография и урофлоуметрия (УФМ) (при пережатом дренаже). Максимальная скорость потока мочи на урофлоуграмме составила 12 мл/мин, средняя — 7 мл/мин; присутствовал абдоминальный компонент, фаза опорожнения значительно удлинена. В связи с обнаружением признаков инфравезикальной обструкции без нарушения проходимости уретры и умеренным количеством остаточной мочи в пределах 150–250 мл принято решение о восстановлении самостоятельного мочеиспускания. В связи с имевшейся хронической задержкой мочи пациенту назначен прием β 1-адреноблокатора, он обучен приему самокатетеризации. Рекомендовано эвакуировать мочу из резервуара с частотой 3 раза в день. Адекватное опорожнение неощитиса, отсутствие признаков ретенции со стороны верхних мочевых путей позволили выписать больного домой с рекомендацией динамического наблюдения у уролога районной поликлиники.

До января 2013 г. в районную поликлинику не обращался. Мочеиспускание было менее 8 раз в сутки, напор струи мочи вялый, часто — прерывистый. Для опорожнения неощитиса пациент напрягал брюшную пресс, к самокатетеризации прибегал редко из-за негативного отношения к этой процедуре, β 1-адреноблокатор принимал нерегулярно.

Ухудшение самочувствия возникло внезапно. В 19.01.2013 г. с приступом левосторонней почечной колики он был госпитализирован в дежурный стационар Петербурга. В приемном покое урологом выявлена хроническая задержка мочи (эвакуировано около четырех литров) и уретерогидронефроз слева. После восстановления пассажа мочи и купирования приступа почечной колики больной направлен в НИИ фтизиопульмонологии. Приводим данные диагностически значимых методов исследования.

Спиральное компьютерно-томографическое исследование

Описание: почки расположены в поясничной области, обычных размеров (рис. 1). Паренхима левой почки истончена, контуры ее неровные, волнистые. Чашечки, их шейки и лоханка расширены. Мочеточник деформирован, извит, расширен на всем протяжении до 14 мм, парауретеральная клетчатка уплотнена с наличием фиброзных тяжей. Околопочечная жировая клетчатка уплотнена, с немногочисленными фиброзными тяжами.

Чашечно-лоханочная система правой почки не расширена.

Мочевой резервуар (рис. 2) резко увеличен в размере, растянут, заполнен большим количеством жидкостного содержимого, дно мочевого резервуара на уровне тела Th12 позвонка в сагитальной проекции.

Заключение: мочевого резервуара больших размеров. Уретерогидронефроз слева.

Радиоизотопные исследования

Реносцинтиграфия (рис. 3): левая почка в паренхиматозной фазе не визуализируется. Правая почка расположена обычно, не увеличена. С области расположения левой почки кривая афункциональная. Правая кривая с отчетливыми нерасширенными сегментами, к концу исследования визуализируется правый мочеточник, расширенный в средней трети.

Заключение: отсутствует функция левой почки. Функция правой почки и отток из нее не нарушены.

Статическая сцинтиграфия почек (рис. 4): в проекции расположения левой почки изображения ее не получено. Правая почка обычно расположена, не увеличена. Контур ее ровный. Наполнение радиоизотопным фармакологическим препаратом высокое, распределение равномерное.

Заключение: отсутствует функционирующая паренхима левой почки. Суммарная ее активность на 98% ниже правой с удовлетворительной функцией паренхимы.

Результаты

В связи с полной потерей функции левой почки 29.01.2013 г. больному выполнена операция — лапароскопическая нефрэктомия слева. Гистологическое заключение удаленной почки и фрагмента мочеточника: хронический пиелонефрит вне обострения. Нефросклероз. Терминальный уретерогидронефроз. Хронический уретерит с исходом в фиброз стенки. Послеоперационный период протекал без осложнений.

После операции проведено исследование скорости потока мочи. Отмечено удлинение фазы опорожнения, присутствие абдоминального компонента; максимальная скорость потока на урофлоуграмме: 13 мл/мин, средняя — 8 мл/мин. Объем остаточной мочи составил около 150 мл. Больной возобновил прием β 1-адреноблокатора, выполнял самокатетеризации 3–4 раза в день. Выписан в удовлетворительном

состоянии на амбулаторное лечение и динамическое наблюдение у уролога.

Обсуждение

Пациенты, перенесшие кишечную пластику нижних мочевых путей, нуждаются в тщательном объективном динамическом наблюдении в условиях поликлиники в течение всей жизни. У больных с емкими резервуарами гиперконтиненция далеко не всегда проявляется учащенным мочеиспусканием, болью и чувством тяжести в области неощитиса, а самостоятельные попытки изгнания мочи с помощью напряжения брюшного пресса бывают малорезультативными.

Проводимый ультрасонографический мониторинг позволяет оценить состояние полостных систем почек, эвакуаторную способность неощитиса, выявить возникшие осложнения (хроническую задержку мочи, гидронефротическую трансформацию, образование опухолей, конкрементов и др.) и своевременно направить пациента в стационар для специализированной помощи.

На наш взгляд, клинически значимым методом динамического контроля функциональной составляющей мочевого резервуара является УФМ. При оценке наиболее информативных показателей УФМ (время мочеиспускания, максимальная объемная скорость, средняя скорость мочеиспускания, время достижения максимальной скорости) врач, владеющий методом, сможет выявить функциональные нарушения уродинамики и своевременно госпитализировать пациента в стационар, тем самым избежав серьезных осложнений. ■

Литература

1. Комяков Б. К., Новиков А. И., Гулиев Б. Г., Дорофеев С. Я., Зубань О. Н., Ахмаджев Д. Н. Восстановление мочевыводящих путей различными отделами желудочно-кишечного тракта // Урология. 2005. № 5. С. 12–17.
2. Новиков А. И. Восстановление мочевыводящих путей различными отделами желудочно-кишечного тракта. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2006. 4 с.
3. Зубань О. Н. Малый мочевой пузырь: причины, профилактика и хирургическая коррекция. Дис. ... д-ра мед. наук. СПб, 2008. С. 204.
4. Даренков С. П., Салюков Р. В. Нейрогенный мочевой пузырь при травматической болезни спинного мозга. В кн.: Реабилитация больных с травматической болезнью спинного мозга. М.: ОАО «Московские учебники», 2010. С. 130–131.

Конституциональные и психологические параллели при расстройствах мочеиспускания в паре «мать и дитя»

Т. В. Отпущенникова¹, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Горемыкин, доктор медицинских наук, профессор

Л. А. Дерюгина, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Проведено определение взаимосвязи психофизиологических характеристик в паре «мать и дитя» при расстройстве мочеиспускания у детей. Расстройства мочеиспускания в виде гиперактивного мочевого пузыря являются предикторами психовегетативных нарушений, имеющими выраженное социально-средовое происхождение.

Ключевые слова: гиперактивный мочевой пузырь, энурез, вегетативные дисфункции, психологические особенности, депривация.

Abstract. Determination of interconnection between psychological features in the couple «mother and child» in urination disorder in children was carried out. The urination disorders in the form of hyperactive urinary bladder are predictors of psychovegetative disorders that have pronounced social-ambient origin.

Keywords: hyperactive urinary bladder, enuresis, vegetative dysfunctions, psychological features, deprivation.

Мочеиспускание — понятие многогранное, включающее не только физиологические, но и философско-психологические категории. Мочеиспускание (лат. mictio, uresis, uginatio; синоним: деуринация) — процесс опорожнения мочевого пузыря у человека путем периодического произвольного акта испускания мочи во внешнюю среду [1]. Мочеиспускание является также познавательным психическим процессом отражения органами чувств отдельных сторон, характеристик, свойств, явлений, процессов объективного мира, воздействующих на организм в данный момент времени.

«Мочеиспускание — единственное из удовольствий, после которого не мучают угрызения совести», — сказал Иммануил Кант.

Врачам различных специальностей приходится сталкиваться, как правило, с расстройствами мочеиспускания, далекими от удовольствия.

Наиболее частыми расстройствами мочеиспускания в детском возрасте являются нейрогенные дисфункции мочевого пузыря, которые встречаются у 10% детей [2–4]. Среди нефрологических и урологических больных эта цифра достигает 50–60% [5–6].

Наибольшего внимания в последние годы заслуживают нарушения уродинамики нижних мочевых путей в виде гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). В детской урологии понятие «синдром ГАМП» применяется с 2004 г. [7]. Гиперактивный мочевой пузырь — специфическая дисфункция мочевого пузыря, клинически проявляющаяся полным или неполным синдромом императивного мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, часто в сочетании с никтурией, эквивален-

том которой в педиатрической практике является энурез) [8].

По определению Международного общества по проблеме недержания мочи (International Continence Society, ICS) энурез — это недержание мочи в ночное время. Любой случай мочеиспускания в постель у людей старше 5 лет считают энурезом.

Высокая распространенность, социально-психологическая и медицинская значимость проблемы гиперактивного мочевого пузыря у детей, возможность вторичных изменений со стороны мочевыводящей системы, отсутствие до настоящего времени эффективных методов лечения определяют широкий интерес исследователей к данной проблеме.

В отличие от взрослых «классический сценарий» ГАМП у детей встречается довольно редко. Часто клиническая картина многообразна, выраженность отдельных симптомов неодинакова. Например, могут иметь место ночные мочеиспускания и недержание

¹ Контактная информация:
tkatinal@yandex.ru

мочи при почти нормальном ритме микций днем и, наоборот, резкое снижение функциональной емкости мочевого пузыря в дневные часы с частыми мочеиспусканиями маленькими порциями в отсутствие какой-либо симптоматики ночью [9].

Отмечены также характерные особенности энуреза при ГАМП: высокая частота эпизодов энуреза на протяжении ночи, прерывистый характер течения, возможность (в 50% случаев) вторичного происхождения (после «сухого периода» в 6 и более месяцев), максимальные отклонения в формировании «зрелого типа мочеиспускания» [10].

Природа происхождения ГАМП полиэтиологична и до конца не изучена. Основная роль принадлежит регулирующему действию гипоталамо-гипофизарной системы, задержке созревания центров системы регуляции акта мочеиспускания [11–12]. Единственно бесспорным звеном патогенеза детрузорной гиперактивности у детей и взрослых следует считать повышенную чувствительность детрузора к медиатору парасимпатической нервной системы ацетилхолину [13]. Значимую роль в развитии расстройств мочеиспускания играют тканевая гипоксия и полисистемная митохондриальная дисфункция [14–15]. Заслуживает большого внимания точка зрения Е. Л. Вишневого на синдром императивного мочеиспускания во взаимосвязи с энурезом у детей как на наиболее яркое проявление сложного симптомокомплекса расстройств вегетативной нервной системы [16].

Невозможно рассматривать формирование нездоровья у детей вне роли семьи.

«Семья — это общество в миниатюре, от целостности которого зависит безопасность всего большого человеческого общества», — заметил Альфред Адлер.

Перинатальная психология рассматривает единство психофизиологических взаимодействий в диадической системе «мать и дитя» как определяющий фактор психологического и физического развития ребенка во все последующие этапы его жизни. Нормально функционирующая семья представляется исследователями как семья, которая ответственно выполняет свои функции, вследствие чего удовлетворяется потребность в росте и изменениях как семьи

в целом, так и каждого ее члена. Дисфункциональные семьи оказываются неспособными удовлетворять те или иные потребности членов семьи. Дефицит родительской отзывчивости на нужды ребенка, продолжительное лишение или существенное ограничение возможностей удовлетворения жизненно важных его потребностей (депривация) тормозит развитие личности, обуславливает возникновение нервно-психического напряжения, тревоги как у родителей, так и у ребенка и, как результат, развитие психосоматического заболевания [17]. Болезнь не прекращает психического развития ребенка, но она, как правило, искажает и замедляет его ход [18–19]. В поисках новых патогенетических механизмов расстройств мочеиспускания все больший интерес вызывает изучение психологических особенностей детей с ГАМП и энурезом и детско-родительские отношения в их семьях [20–22].

Однако в доступной нам литературе мы не встретили работ, изучающих психофизиологические особенности и характер мочеиспускания родителей детей с расстройствами мочеиспускания в тесной диадической связи «мать и дитя», что и определило цель нашего исследования.

Целью исследования было определение взаимосвязи психофизиологических характеристик в паре «мать и дитя» при расстройствах мочеиспускания у детей.

Клиническая характеристика групп и методы обследования

На базе ГУЗ Саратовская ОКБ обследовано 150 пар «мать и дитя» — дети с ГАМП (53 мальчика, 97 девочек) в возрасте от 5 до 17 лет (средний возраст составил $9,2 \pm 1,7$ года). Диагноз ГАМП ставился на основании данных анамнеза, клинической картины заболевания. Комплексное обследование включало в себя общие для матери и ребенка методы: оценку жалоб, структурированный сбор анамнеза, выявление симптомов вегетативной дисфункции с применением вопросника А. М. Вейна (1998). Клиническая оценка состояния нижних мочевых путей определялась с помощью квалитетических таблиц Е. Л. Вишневого (2001). Клиническое уродинамическое обследование включало урофлоуметрию (UROCAP, Канада). Всем детям выполнено ультразвуковое исследование почек

и мочевыводящих путей с определением объема остаточной мочи. Микционная цистоуретрография, экскреторная урография проводились по показаниям. Дополнительно у матерей использовалась Международная шкала для выявления симптомов нижних мочевых путей (International Prostate Symptom Score, IPSS), включающая оценку качества жизни в связи с симптомами дисфункции нижних мочевых путей (quality of life index, QoL). Детям проводилась также кардиоинтервалография (КИГ). По показаниям проводилось психологическое скрининговое консультирование.

Критерии исключения, применявшиеся при отборе в группу наблюдения:

- возраст менее 5 и более 17 лет;
- наличие инфекции мочевых путей;
- недержание мочи на фоне врожденной патологии спинного мозга и аномалий развития мочевыделительной системы;
- наличие заболеваний нервной системы с выраженными функциональными расстройствами тазовых органов и опорно-двигательного аппарата;
- психические заболевания.

Для статистического анализа использовали пакет программ MED_STAT (коэффициенты ранговой корреляции Спирмена и Кендела, таблица сопряженности признаков $n \times m$, критерий Стьюдента и χ^2).

Результаты

Основными жалобами, которые предъявляли пациенты, были следующие: поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, энурез. Со стороны нервной системы — эмоциональная лабильность, повышенная раздражительность, утомляемость. В более чем половине исследуемой группы (58%) на протяжении жизни неоднократно регистрировались ацетонемические состояния. На первом году у этих детей отмечались частые срыгивания. У 33% пациентов была отягощенная наследственность по таким заболеваниям, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, мочекаменная и желчнокаменная болезнь, вегето-сосудистая дистония, бронхиальная астма. При анализе анамнестических данных у 87% пар «мать и дитя» выявлено наличие ряда независимых негативных биологических и психосоци-

альных факторов перинатального периода (анемия, гестоз, угроза прерывания беременности, пиелонефрит). Первые 6 лет жизни 61,5% пациентов испытывали элементы материнской и семейной депривации, которые проявлялись в нежелании данной беременности, нежелании иметь ребенка данного пола, коротком периоде грудного вскармливания, разрыве с матерью на первом году жизни, госпитализации в стационар. Психологическое консультирование выявило в 32% случаев дисфункциональные семейные отношения — неполная семья, отрицание роли отца в воспитании ребенка (роды вне брака, «для себя», ранний развод), дезадаптация родительских отношений. В 12 семьях родители самоустранились от воспитания детей, перепоручив эту роль прародителям. Совокупность признаков материнской и семейной депривации коррелировала со временем и степенью выраженности ургентного синдрома у детей ($p < 0,5$). В 74% случаев у детей с ГАМП и их матерей выявлены признаки вегетативной дисфункции. При анализе результатов КИГ исследуемых детей установлено, что преобладающим в вегетативном статусе являлась симпатикотония (55%), в 35% — регистрировался исходный ваготонический тонус вегетативной нервной системы (ВНС), в 10% — эйтония. Необходимо отметить, что у детей с исходной ваготонией реакция на ортостатическую пробу в 46,7% случаев оказалась гиперсимпатикотонической, что указывало на скрытую недостаточность ВНС у детей из этой группы.

У большинства детей (58,6%) исходно выявлялась асимпатикотоническая вегетативная реактивность. Из общего количества исходно обследованных детей только 32,7% имели нормальную активность подкорковых нервных центров, а 55,1% — усиленную.

Результаты оценки нижних мочевых путей матерей: 64% матерей имели расстройства мочеиспускания в виде симптомов нижних мочевых путей легкой и средней степени тяжести. Из них 48% матерей индекс качества жизни оценивали как «в общем, неудовлетворительно» и «плохо». У 30% матерей зарегистрированы на протяжении жизни признаки цистита. Совокупность психовегетативных факторов также оказывала достоверное влияние на начало и тяжесть

клинических проявлений нижних мочевых путей и энуреза у больных с ГАМП ($p < 0,01$).

Выводы

1. Расстройства мочеиспускания у детей в виде ГАМП являются предикторами психовегетативных нарушений, которые имеют выраженное социально-средовое происхождение.
2. Одинаковый тип вегетативных реакций и расстройств мочеиспускания у матери и ребенка предполагает их наследственную детерминированность, что обуславливает применение единого лечебно-диагностического комплекса в диаде «мать и дитя» у больных с расстройствами мочеиспускания.
3. Разработка программ превентивной психолого-педагогической работы позволит эффективнее решать проблему лечения и реабилитации детей с расстройствами мочеиспускания. ■

Литература

1. Мочеиспускание. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия, 1981. Т. 15. С. 523.
2. Вишневский Е. Л. Гиперактивный мочевой пузырь у детей / Материалы пленума Российского общества урологов (Тюмень, 24–27 мая 2005 г.). Тюмень, 2005. С. 322–351.
3. Зоркин С. Н., Гусарова Т. Н., Борисова С. А. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. Возможности фармакотерапии // Лечащий Врач. 2009. № 1. С. 37–44.
4. Морозов С. Л. Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58. № 4. С. 24–29.
5. Аляев Ю. Г. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтер-ра, 2006. 208 с.
6. Вишневский Е. Л., Казанская И. В., Игнатьев Р. О., Гусева Н. Б. Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей дриптаном // Врачебное сословие. 2005. № 4–5. С. 32–35.
7. Raes A., Hoebeke P., Segaeert I. et al. Retrospective analysis of efficacy and tolerability of tolterodine in children with overactive bladder // Eur. Urol. 2004. Vol. 45. № 2. P. 240–244.
8. Вишневский Е. Л. Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 2. С. 63–70.
9. Белобородова Н. В., Попов Д. А., Вострикова Т. Ю., Павлов А. Ю., Ромих В. В., Москалева Н. Г. Дисфункции мочевых путей у детей: некоторые вопросы диагностики

и пути эффективной терапии // Педиатрия.

2007. Т. 86. № 5. С. 51–54.

10. Отпущенникова Т. В. Обоснование лечебной тактики у детей больных энурезом с различными вариантами дисфункций мочевого пузыря: автореф. Дис. ... канд. мед. наук. 2004. 18 с.
11. Исмагилов М. Ф., Балялов М. Г., Ахунзянов А. А., Сиразетдинова Э. Б. Уроветогетологические аспекты нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей // Неврол. вестник. 1995. Т. 27. Вып. 1–2. С. 11–15.
12. Осипов И. Б., Смирнова Л. П. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. СПб: Питер, 2001. 96 с. (Серия «Современная медицина»).
13. Джавад-Заде М. Д., Державин В. М., Вишневский Е. Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина. 1989. 384 с.
14. Белоусова И. С., Вишневский Е. Л., Сухоруков В. С., Шабельникова Е. И. Обоснование и эффективность применения L-карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004. Т. 51. № 1. С. 51–55.
15. Белоусова И. С. Обоснование и эффективность метаболической терапии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря: автореф. Дис. ... канд. мед. наук. 2005. 27 с.
16. Вишневский Е. Л., Лоран О. Б., Вишневский А. Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: Терра. 2001. 96 с.
17. Орлова М. М. Консультативная психология здоровья и болезни. Саратов: Наука, 2009. С. 97–101.
18. Арина Г. А. Психосоматический онтогенез: закономерности становления аномалий. 1-я Всерос. научн. конф. по психологии «Психология сегодня» // Ежегодник Рос. психол. общества. 1996; 2 (4): 32–35.
19. Пезешкиан Н. Позитивная семейная психотерапия: семья как психотерапевт. Пер. с англ., нем. М.: Смысл, 1993.
20. Буянов М. И. Системные психоневрологические расстройства у детей и подростков. Рук-во для врачей и логопедов. М.: Рос. общ-во медиков-литераторов. 1995: 51–60.
21. Филин В. А., Кузнецова Н. И., Михеева И. Г., Николаева В. В., Моисеев А. Б., Кольбе О. Б., Бадяева С. А., Паршина К. Б. Детско-родительские отношения в семьях девочек с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Педиатрия. 2009. № 8. С. 18–22.
22. Лукьянов А. В., Белан Ю. Б., Морозова Т. А. Неврологические и психологические особенности детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота. 2007. № 6. С. 71–74.

Профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей с рефлюкс-нефропатией

И. В. Зорин¹, кандидат медицинских наук

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Эффективность терапии ингибитором ангиотензинконвертирующего фермента обосновывает использование данной группы лекарственных препаратов для профилактики прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с рефлюкс-нефропатией, доказывая возможность обратного развития I стадии ХБП у детей.

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, хроническая болезнь почек, альбинурия/протеинурия, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, профилактика.

Abstract. Effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy justifies the use of this group of drugs as prevention of progression of chronic renal disease in patients with reflux nephropathy, proving the possibility of reverse development of first stage of chronic renal disease in children.

Keywords: reflux nephropathy, chronic renal disease, albuminuria/proteinuria, arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, prophylaxis.

Прогрессирование хронических заболеваний почек (ХЗП) с формированием терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН), требующей проведения заместительной терапии, а в последующем трансплантации почек, является одной из актуальных проблем нефрологии [1, 2].

Для унификации подходов к оценке стадии ХЗП NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) в 2002 г. была предложена концепция хронической болезни почек (ХБП) [3–10].

ХБП — это стадийный процесс, инициирующийся при воздействии разнообразных экзогенных и эндогенных факторов, в дальнейшем участвующих в прогрессировании ренального поражения с формированием нефросклероза [11–13]. ХБП — это собирательное понятие, которое определяется как повреждение почек или снижение их функции в течение трех месяцев с выраженными клиническими симптомами нефропатии или без отчетливого присутствия клинических признаков болезни почек [14, 15]. Основная цель объединения нефрологических заболеваний термином ХБП — необходимость объективной оценки функционального состояния почек у больных, которая проводится на основании определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что позволяет оценить темпы прогрес-

сирования патологии и своевременно начинать ренопротективные мероприятия [16–18].

В связи с этим задача нефролога состоит в правильной оценке скорости прогрессирования болезни и своевременном использовании адекватной терапии с целью замедления этого процесса [19–21].

В детском возрасте возможно обратное развитие хронического повреждения почек и восстановление функции органа, поэтому раннее выявление, своевременное лечение ХЗП является важной предпосылкой для предупреждения или отдаления ХБП, тХПН [22–26].

Представления о значении ангиотензина II в прогрессировании нефросклероза явились основой для разработки современной стратегии нефропротекции, основанной на фармакологическом ингибировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Исследованиями установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) способствуют торможению экспериментального нефросклероза, что объясняется нормализацией внутрисочечной гемодинамики. Позднее на той же экспериментальной модели А. Fogo установила связь между торможением нефросклероза и дозой иАПФ [27].

Ренопротективный эффект иАПФ подтверждается результатами многочисленных экспериментальных и клинических исследований, установивших замедление снижения скорости клубочковой фильтрации [28–31].

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания

Исследуемый признак	Больные РН, n = 118	
	Абс.	%
Возраст		
1–3 года	19	16,1
4–7 лет	18	15,3
8–12 лет	36	30,5
13–17 лет	45	38,1
Пол		
Мальчики	57	48,3
Девочки	61	51,7
Давность болезни		
Менее 1 года	30	25,4
1–3 года	26	22,1
4–6 лет	32	27,1
Более 6 лет	30	25,4
Соотношение		
Мальчики : девочки	1:1,1	
Средний возраст, лет (M ± m)	10,4 ± 0,67	
Примечание. n — число пациентов.		

Материалы и методы исследования

Целью настоящего исследования было оценить эффективность нефропротективной терапии у детей с ХБП, обусловленной рефлюкс-нефропатией.

Проведено сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 118 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с рефлюкс-нефропатией (РН) (n = 118) на разных стадиях ХБП (табл. 1).

Критерии включения больных в исследование:

¹ Контактная информация: zorin2000@yandex.ru

Таблица 2

Показатели СКФ у пациентов с РН и пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР) без нефропатии

Стадия тип	СКФ, мл/мин/1,73 м ² (М ± m)	Стадия ХБП
РН А	101,1 ± 1,93	—
РН В	95,9 ± 0,96	I
РН С	88,1 ± 2,68	II
РН D	62,5 ± 4,1	II
ПМР	121,5 ± 2,24	—

- добровольное информированное согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании;
 - возраст пациентов от 1 года до 18 лет включительно;
 - наличие верифицированного диагноза РН по международным критериям;
 - отсутствие клинико-лабораторных признаков обострения заболевания в течение последних 3 месяцев.
- Критерии исключения больных из исследования:

- отказ родителей от участия в клиническом исследовании;
- двусторонняя РН.

В результате проведенного обследования были выделены следующие группы клинического наблюдения:

- 1) дети с рефлюкс-нефропатией А (n = 30);
- 2) дети с рефлюкс-нефропатией В (n = 30);
- 3) дети с рефлюкс-нефропатией С (n = 30);
- 4) дети с рефлюкс-нефропатией D (n = 28).

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в ГАУЗ ГКБ № 6 г. Оренбурга.

Нефросцинтиграфия, позволившая верифицировать степени рефлюкс-нефропатии, проводилась на базе отде-

Таблица 3
Суточная экскреция цитокинов и факторов роста с мочой до и после лечения иАКФ

Показатели	Стадия РН			
	А стадия, n = 30, М ± m	В стадия, n = 30, М ± m	С стадия, n = 30, М ± m	Д стадия, n = 28, М ± m
ИЛ-6 до лечения, пг/мл	10,04 ± 0,08*	10,64 ± 0,09*	12,8 ± 0,14**	18,23 ± 0,1**
ИЛ-6 после лечения, пг/мл	8,3 ± 0,32*	8,83 ± 0,12*	12,51 ± 0,48**	17,9 ± 0,18**
ИЛ-8 до лечения, пг/мл	16,55 ± 0,78*	20,89 ± 0,47*	36,79 ± 1,54**	45,97 ± 2,1**
ИЛ-8 после лечения, пг/мл	12,74 ± 0,35*	16,08 ± 0,45*	35,64 ± 0,49**	44,86 ± 0,72**
ФНО-α до лечения, пг/мл	16,69 ± 0,59*	20,89 ± 0,34*	24,15 ± 0,55**	28,9 ± 0,93**
ФНО-α после лечения, пг/мл	14,35 ± 0,34*	17,96 ± 0,33*	23,88 ± 0,43**	28,69 ± 0,77**
ТФР-β до лечения, пг/мл	8,57 ± 0,34*	9,84 ± 0,26*	12,45 ± 0,21**	16,18 ± 0,38**
ТФР-β после лечения, пг/мл	7,8 ± 0,44*	9,05 ± 0,43*	12,35 ± 0,42**	16,09 ± 0,27**

Примечание. *p < 0,05, **p > 0,05.

лений радиоизотопной диагностики ГБУЗ Оренбургская ОКБ.

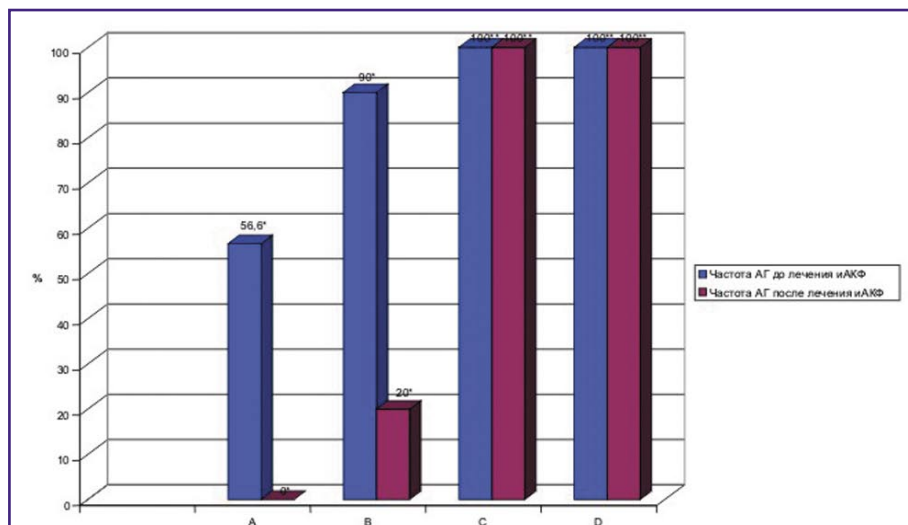
Всем детям проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой: среднего значения артериального давления (АД) (систолического (САД), диастолического (ДАД)), индекса времени (ИВ); суточного индекса (СИ).

Проведено изучение внутривисцеральной гемодинамики методом ультразвукового исследования в режиме доплерографии почечных сосудов. Проводилась последовательная локация почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий. Количественный анализ кровотока осуществляли с помощью компьютерной программы для сосудистых исследований по следующим параметрам: Vs — максимальная величина скорости в фазе систолы, мм/сек; Vd — конечная минимальная величина скорости в фазе диастолы, мм/сек [32].

Всем детям проводилось определение в моче, экскретируемой за 24 часа, цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-6, ИЛ-8, факторов роста: фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), трансформирующего фактора роста бета (ТФР-β). Сбор мочи проводился на общем режиме в течение суток; забор образцов, по 15 мл каждый, осуществляется из общего объема после измерения суточного диуреза. Образцы мочи хранились при -20 °C до проведения анализа. Для измерения уровней изучаемых цитокинов и факторов роста использовались наборы для иммуноферментного анализа: «The BioSource Human IL-1α ELISA», «The BioSource Human IL-6 ELISA», «The BioSource Human IL-8/NAP-1 ELISA», «The BioSource Human IL-10 ELISA», «The BioSource Human TNF-α ELISA», «The BioSource Human TGF-β1 ELISA» (BIOSOURCE, США). Выполнение исследований методом ИФА проводилось на многофункциональном анализаторе «Clima» (Финляндия).

Определение альбуминурии/протеинурии проводилось прямым иммунотурбидиметрическим методом. Содержание альбумина в исследуемом образце определяли по калибровочной кривой, которую строили по результатам определения концентрации альбумина с применением набора калибраторов. Содержание альбумина, определенное во второй порции после утренней 3-часовой порции мочи, умножали на 8 для получения содержания альбумина в суточной моче с последующим пересчетом по формуле: альбумин/креатин (мг/г) = альбумин (г/л) × 1000/креатинин (г/л).

Всем детям проведена оценка функционального состояния почек по пробам Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, суточной экскреции с мочой титруемых кислот, аммиака [33, 34]. Верификация ХБП проводилась на основании крите-



Примечание. * p < 0,05, ** p > 0,05.

Рис. 1. Частота синдрома артериальной гипертензии до и после терапии иАКФ

риев NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) (табл. 2) [7, 8].

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$. Оценка эффективности терапии иАПФ проведена с помощью принципов доказательной медицины с оценкой снижения абсолютного риска (САР), снижения относительного риска (СОР); числа больных, нуждающихся в лечении (ЧБНЛ); частоты исходов в контрольной группе (ЧИК), частоты исходов в группе лечения (ЧИЛ) [35, 36].

Результаты. ХБП была верифицирована у 88 детей, что составило 74,6% от общего количества пациентов с РН. При этом ХБП I стадии была диагностирована у 30 детей с РН (25,4% от общего количества детей с РН), II стадия ХБП у 58 больных (49,2% больных с РН) (табл. 2)

Проведена оценка эффективности лечения РН у детей иАПФ — эналаприлом. Доза препарата подбиралась пациентам индивидуально в зависимости от возраста, веса ребенка. Использование препарата у детей до подросткового возраста было разрешено этическим комитетом ГАОУЗ «ГКБ № 6» г. Оренбурга, на базе которой выполнялось исследование. Дети раннего возраста получали препарат в форме порошка в связи с невозможностью разделения имеющейся таблетированной формы менее 1,25 мг. Лечение проводилось в динамике 1 года.

Установлено купирование артериальной гипертензии по данным СМАД у пациентов с РН А, снижение частоты синдрома артериальной гипертензии с 90% до 20% у детей с РН В, т.е. начальными проявлениями РН ($p < 0,05$). Частота синдрома артериальной гипертензии по данным СМАД у пациентов с РН С, РН D на фоне монотерапии эналаприлом статистически не отличалась от таковой до и после начатого лечения ($p > 0,05$) (рис. 1). Купирование артериальной гипертензии у детей с РН С, РН D осуществлялось путем индивидуального подбора и комбинации антигипертензивных препаратов из разных фармацевтических групп с учетом возраста, веса, частоты сердечных сокращений (ЧСС), индивидуальной переносимости препаратов.

В результате проведенного исследования установлено увеличение пара-

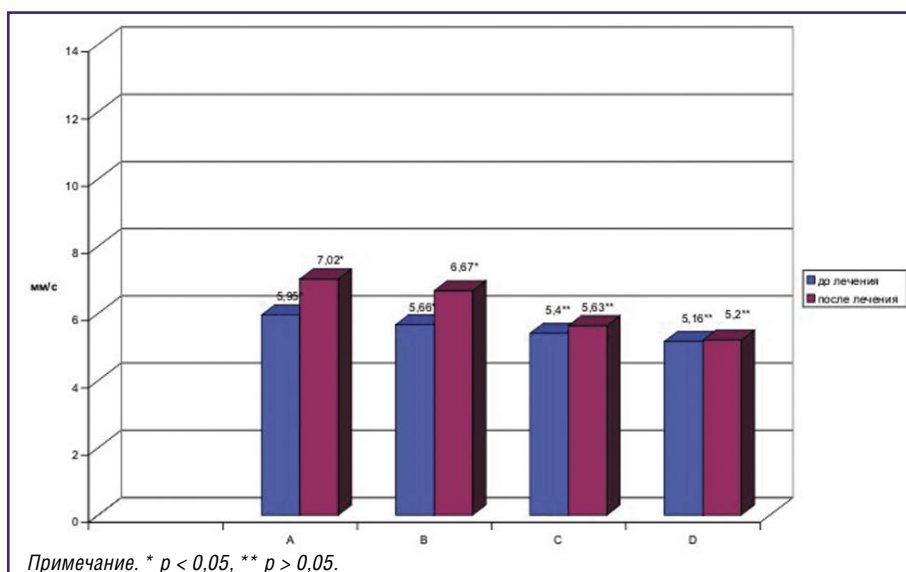


Рис. 2. Результаты определения Vd по данным доплерографии сосудов почек до и после лечения иАПФ

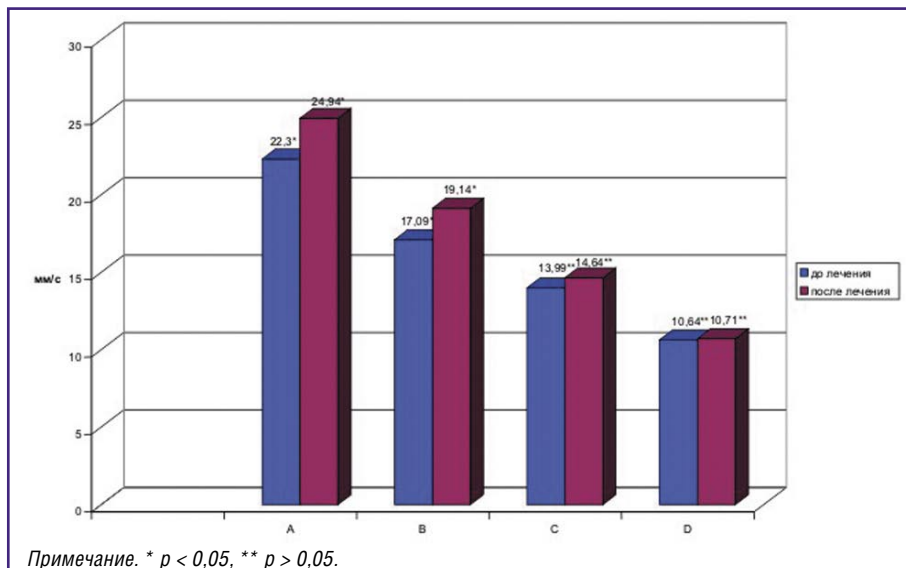


Рис. 3. Результаты определения Vs по данным доплерографии сосудов почек до и после назначения антигипертензивной терапии

метров внутривисочечной гемодинамики: Vs до $24,94 \pm 0,51$ мм/с у детей с РН А, до $19,14 \pm 0,14$ мм/с у детей с РН В. Нами не установлено статистически значимых различий Vs у детей с РН С $14,64 \pm 0,53$ мм/с и РН D $10,71 \pm 0,29$ мм/с после проведенной терапии иАПФ ($p > 0,05$). Установлено увеличение Vd до $7,02 \pm 0,13$ мм/с у детей с РН А, до $6,67 \pm 0,18$ мм/с у детей с РН В. Нами не установлено статистически значимых различий Vd у детей с РН С $5,63 \pm 0,22$ мм/с и РН D $5,2 \pm 0,49$ мм/с ($p > 0,05$) (рис. 2, 3).

Проведено определение суточной экскреции с мочой цитокинов и факторов роста в динамике 1 года после назначения терапии иАПФ. Установлено

снижение концентрации в суточном объеме мочи ИЛ-6 до $8,83 \pm 0,12$ пг/мл, ИЛ-8 до $16,08 \pm 0,45$ пг/мл, ФНО- α до $17,96 \pm 0,33$ пг/мл, ТФР- β до $9,05 \pm 0,43$ пг/мл у больных с РН В. В результате проведенного исследования установлено снижение концентрации в суточном объеме мочи ИЛ-6 до $8,3 \pm 0,32$ пг/мл, ИЛ-8 до $12,74 \pm 0,35$ пг/мл, ФНО- α до $14,35 \pm 0,34$ пг/мл, ТФР- β до $7,8 \pm 0,44$ пг/мл у пациентов с РН А ($p < 0,05$). Не установлено достоверных различий концентрации в суточном объеме мочи ИЛ-6 $12,51 \pm 0,48$ пг/мл, ИЛ-8 $35,64 \pm 0,49$ пг/мл, ФНО- α $23,88 \pm 0,43$ пг/мл, ТФР- β $12,35 \pm 0,42$ пг/мл у пациентов с РН С; а также концентрации в суточном объеме мочи ИЛ-6 $17,9 \pm 0,18$ пг/мл,

Таблица 4

СКФ до и после терапии иАПФ				
Стадия РН	СКФ до лечения иАПФ (мл/мин/1,73 м ²), М ± m	Стадия ХБП до лечения иАПФ	СКФ после лечения иАПФ (мл/мин/1,73 м ²), М ± m	Стадия ХБП после лечения иАПФ
РН А	101,1 ± 1,93*	—	103,2 ± 1,22*	—
РН В	95,9 ± 0,96*	I	100,1 ± 0,36*	—
РН С	88,1 ± 2,68*	II	89,8 ± 0,62**	II
РН D	62,5 ± 4,1*	II	63,1 ± 1,25**	II

Примечание. *p < 0,05, **p > 0,05.

Таблица 5

Показатели эффективности терапии иАПФ						
Показатель	ЧИЛ%	ЧИК%	СОР (95% ДИ)	САР (95% ДИ)	ЧБНЛ (95% ДИ)	p
Альбуминурия/протеинурия	63	37	70 (34–92)	26 (10–51)	4 (3–12)	< 0,05
ИЛ-6	58	42	38 (17–61)	16 (12–47)	6 (3–12)	< 0,05
ИЛ-8	62	38	63 (12–84)	24 (7–39)	4 (3–10)	< 0,05
ФНО-α	57	43	32 (3–38)	14 (3–32)	7 (8–14)	< 0,05
ТФР-β	54	46	17 (4–42)	8 (8–17)	13 (5–14)	< 0,05
Vd	59	41	44 (14–57)	18 (10–36)	6 (3–8)	< 0,05
Vs	56	44	27 (17–41)	12 (12–37)	8 (3–12)	< 0,05
Частота артериальной гипертензии	64	36	78 (14–97)	28 (10–36)	4 (3–8)	< 0,05
СКФ	48	52	8 (5–14)	4 (6–18)	25 (4–36)	< 0,05

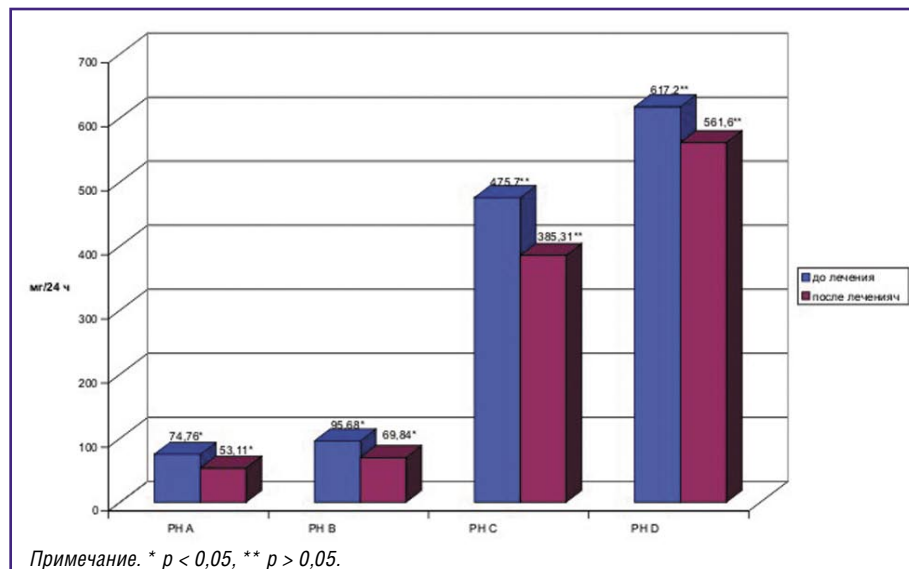


Рис. 4. Показатели альбуминурии/протеинурии у детей с РН до и после лечения иАПФ

ИЛ-8 $44,86 \pm 0,72$ пг/мл, ФНО-α $28,69 \pm 0,77$ пг/мл, ТФР-β $16,09 \pm 0,27$ пг/мл у пациентов с РН D ($p > 0,05$) (табл. 3).

Проведено определение альбуминурии/протеинурии в динамике 1 года после назначения терапии иАПФ. Установлено снижение уровня альбуминурии/протеинурии у детей с РН А до $53,11 \pm 0,48$ мг/24 ч, с РН В до $69,84 \pm 0,64$ мг/24 ч ($p < 0,05$). Не установлено статистически значимого снижения уровня альбуминурии/протеинурии у пациентов с РН С ($385,31 \pm 7,37$ мг/24 ч),

РН D ($561,6 \pm 6,26$ мг/24 ч) на фоне терапии иАПФ ($p > 0,05$) (рис. 4).

Проведено определение СКФ у пациентов с РН на разных стадиях ХБП после терапии иАПФ в динамике 1 года (табл. 4).

Установлено увеличение СКФ у пациентов с РН А до $103,2 \pm 1,22$ мл/мин/1,73 м², с РН В до $100,1 \pm 0,36$ мл/мин/1,73 м² ($p < 0,05$) на фоне терапии иАПФ в течение 1 года. Таким образом, у детей с РН В, соответствовавшей I стадии ХБП, произошло ее купирование на фоне нефро-

протективной терапии иАПФ в течение 1 года. Нами не установлено достоверного увеличения ($p > 0,05$) СКФ у детей с РН С ($89,8 \pm 0,62$ мл/мин/1,73 м²), РН D ($63,1 \pm 1,25$ мл/мин/1,73 м²) на фоне терапии иАПФ в течение 1 года (рис. 5).

Проведенные исследования доказывают эффективность использования нефропротективной терапии иАПФ у пациентов с РН А и РН В, возможность обратного развития I стадии ХБП у детей. Отсутствие эффекта от лечения иАПФ в течение 1 года у больных с РН С и РН D доказывает необратимое прогрессирующее снижение функциональных возможностей почек у детей, соответствующих II стадии ХБП.

Эффективность терапии РН иАПФ — эналаприлом подтверждена методами доказательной медицины (табл. 5).

Обсуждение

Основными показателями эффективности проведенной терапии явилось снижение на 26% ($p < 0,05$) уровня альбуминурии/протеинурии, снижение в суточном объеме мочи концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 на 16% ($p < 0,05$), ИЛ-8 на 24% ($p < 0,01$), провоспалительного ФНО-α на 14% ($p < 0,05$), просклеротического ТФР-β на 8% ($p < 0,05$), снижение на 28% частоты артериальной гипертензии по данным СМАД ($p < 0,05$), увеличение на 12% Vs ($p < 0,05$), на 18% Vd ($p < 0,05$) по данным доплерографии сосудов почек, увеличение на 4% СКФ у пациентов на начальных стадиях РН (РН А, РН В).

Проведенная оценка лечения иАПФ у детей доказывает эффективность нефропротективной терапии у пациентов на ранних (РН А и РН В) стадиях РН, что подтверждается снижением в суточном объеме мочи у пациентов данных групп провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, просклеротического ТФР-β; снижением артериальной гипертензии по данным СМАД, улучшением показателей внутривисцеральной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек (Vd, Vs), снижением суточной альбуминурии/протеинурии, увеличением СКФ.

Оценка эффективности терапии иАПФ обосновывает использование данной группы лекарственных препаратов в качестве меры профилактики прогрессирования ХБП у пациентов с РН, доказывая возможность обратного развития I стадии ХБП у детей (С1).

Отсутствие эффекта от терапии иАПФ, сохранение снижения параметров внутривисцеральной гемодинамики по данным доплерографии сосудов почек (Vd, Vs)



в условиях сохраняющейся артериальной гипертензии, альбуминурии/протеинурии является маркером нарастания необратимых ишемических и гемодинамических изменений в паренхиме почки у пациентов с РН, способствующих прогрессированию ХБП, доказывает необратимое прогрессирующее снижение функциональных возможностей почек у детей на II стадии ХБП (C2). ■

Литература

- Игнатова М. С. Проблемы прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции // Нефрология и диализ. 2005. Т. 4, № 7. С. 428–434.
- Center for Disease Control and Prevention: CDC Growth Charts: U.S. 2008. <http://www.cdc.gov/nchs/about/maior/nhanes/growthcharts/background.htm>.
- Земченков А. Ю., Томилина Н. А. «K/DOQI» обращается к истокам хронической почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2004. № 6 (3). С. 204–220.
- Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // Kidney International. 2005. Vol. 67. P. 2089–2100.
- Furth S. L., Cole S. R., Moxey-Mims M. et al. Design and methods of the chronic kidney disease in children (CKiD) prospective cohort study // Clin J Am Soc Nephrol. 2006. Vol. 1. P. 1006–1015.
- Hogg R. J. Screening for CKD in children: a global controversy // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009. V. 4. P. 509–515.
- National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification // Am J Kidney Dis. 2002. Vol. 39. P. 1–266.
- National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification // Pediatrics.

2003. Vol. 111. P. 1416–1421.
- Vassalotti J. A., Stevens L. A., Levey A. S. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation // Am J Kidney Dis. 2007; 50 (2): 169–180.
- Wong H., Mylrea K., Feber J. et al. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI // Kidney International. 2006. Vol. 70. P. 585–590.
- Игнатова М. С. О хронических болезнях почек и тубулоинтерстициальных нефропатиях // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2008. Т. 87, № 3. С. 128.
- Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. и др. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации // Нефрология. 2007. № 4. С. 7–18.
- Levey A. S. Chronic Kidney Disease as a Global Public Health Problem: Approaches and Initiatives // Kidney Int. 2007. Vol. 72. P. 247–259.
- Лучанинова В. Н. К дискуссии о хронической болезни почек и тубулоинтерстициальных нефропатиях в педиатрической практике // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2008. Т. 87, № 3. С. 131–134.
- Mak R. Chronic kidney disease in children: state of art // Pediatr Nephrol. 2007. V. 22. P. 1687–1688.
- Архипов В. В. Концепция хронической болезни почек в педиатрии — следом за взрослыми, или посмотрим, что нам предлагается // Нефрология. 2006. Т. 10, № 3. С. 120–122.
- Валкова А. А. Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в практической нефрологии // Педиатрия. 2008. № 3. С. 129–131.
- Bradly A., Chadha W., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective // Pediatr Nephrol. 2007. Vol. 23. P. 9–17.
- Warady B. A., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective // Pediatr Nephrol. 2007. December. 22.12. P. 1999–2009.
- Валкова, А. А. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии / Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». Оренбург, 2010. С. 63–75.
- Игнатова М. С., Лебедеженкова М. В., Длин В. В. Хронические болезни почек в детском возрасте // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11, № 4. С. 315–319.
- Clinical Practice Guidelines for the Detection, Monitoring and Care of Patients with Chronic Kidney Disease. UK Renal Association. 5th Edition, 2009–2011.
- Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P. The importance of early detection of chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17, Suppl. 11. P. 2–7.
- Ritz E., Fliser D., Adamczak M. Risk Factors for Progression of Chronic Kidney Disease/Evidence-Based Nephrology. Edit. Molony D. A., Craig J. C. Blackwell Publishing Ltd. 2009.
- Taal M. W., Chertow G. M., Marsden P. A., Yu A. S. L., Brenner B. M. Risk factors and chronic kidney disease // The kidney. Edit. Elsevier Inc., USA, 2012.
- Валкова А. А. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии/региональные аспекты / Сборник материалов XV Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 14–17 февраля 2011 г. С. 123–132.
- Fogo A. B. Regression lines in chronic Kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2003. Vol. 14 (11). P. 2990–2991.
- Медведева Т. Ю. Влияние препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, на прогрессирование почечной недостаточности в клинике и эксперименте: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук М., 2001.
- Смирнов А. В., Есаян А. М., Каюков И. Г. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек // Нефрология. 2004. Т. 8, № 3. С. 89–99.
- Schreiber M. J., Jr. Preventing renal disease progression: can complete renin-angiotensin-aldosterone blockade work? // Cleve Clin. J. Med. 2008. V. 75. P. 699–700, 703–704.
- Zaffanello M., Franchini M., Fanos V. New therapeutic strategies with combined renin-angiotensin system inhibitors for pediatric nephropathy // Pharmacotherapy. 2008. V. 28. P. 125–130.
- Пыков М. И., Коровина Н. А., Скоков Ю. М. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей // Ультразвуковая диагностика. 1999. № 2. С. 63–69.
- Abraham A. G., Schwartz G. J., Furth S., Warady B. A., Munoz A. Longitudinal Formulas to Estimate GFR in Children with CKD // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2009.
- Delanghe J. R. How to estimate GFR in children // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. V. 24. P. 714–716.
- Страус III. Е., Ричардсон В. С., Глазгоу П., Хэйнс Р. Б. Медицина, основанная на доказательствах. Пер. с англ. под ред. проф. Власова В. В., Сайткулова К. И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 309 с.
- Хенезан К., Баденоч Д. Доказательная медицина. Пер. с англ. под ред. акад. РАМН Петрова В. И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 123 с.

Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике

Л. И. Алексеева, доктор медицинских наук, профессор

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлены последние рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике. Рекомендации обосновывают необходимость мультимодального подхода к лечению остеоартроза, пошаговую очередность применения всех имеющихся методов лечения этого заболевания.

Ключевые слова: остеоартроз, рекомендации, немедикаментозные методы, нестероидные противовоспалительные препараты, симптоматические препараты замедленного действия.

Abstract. The up-to-date recommendations on observation of patients with knee-joint osteoarthritis in real clinical practice were presented. The recommendations substantiate multi-module approach to osteoarthritis treatment, пошаговую single-step sequence of all available methods of this disease treatment.

Keywords: osteoarthritis, recommendations, non-drug methods, non-steroid anti-inflammatory preparations, symptomatic delayed release preparations.

Остеоартроз (ОА) представляет собой самую частую форму артрита и одну из главных причин нетрудоспособности [1]. Наиболее распространенная локализация ОА — коленные суставы, при которой наблюдается высокая частота болевого синдрома [2], поэтому эта форма ОА представляет собой хорошую модель для развития рекомендаций по лечению заболевания. И действительно, в последние 10 лет предложено множество рекомендаций, в том числе международных, созданных обществами врачей различных специальностей в разных странах. ОА, или остеоартрит, рассматривается в настоящее время не как единая болезнь, скорее как синдром, объединяющий различные фенотипические субтипы болезни, например, метаболический, возрастной, генетический, травматический и др. И хотя причины таких состояний многообразны, развитие болезни во всех случаях обусловлено клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, которые возникают при макро- или микроповреждениях,



и при этом активируются не нормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофицитов.

Несмотря на большое количество рекомендаций по лечению ОА, ведение больных до сих пор остается сложным вопросом, поскольку рекомендации часто содержат противоречивые данные. Возможное объяс-

нение этому лежит в многообразии форм ОА, поэтому во всех метаанализах и обзорах, на основе которых создаются рекомендации по лечению ОА, констатируется высокая гетерогенность популяции больных, включенных в исследования, которая сама по себе может влиять на эффективность тех или иных средств для лечения ОА (1).

В последних рекомендациях Международного общества по изуче-

Локализация ОА	ОА только коленных суставов: манифестный ОА одного или двух коленных суставов
	Генерализованный ОА: манифестный ОА коленных суставов + другие суставы (тазобедренный, суставы кистей, позвоночника и др.)
Коморбидность	Нет коморбидности: пациент с ОА, не имеющий коморбидных состояний, отражающихся на здоровье
	Коморбидность: пациент с ОА, имеющий коморбидные состояния, отражающиеся на здоровье: диабет, гипертония, кардиоваскулярные болезни, почечная недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение, депрессия, физические повреждения, ограничивающие активность, включая ожирение
	• Умеренный коморбидный риск: пациент с ОА, имеющий диабет, пожилой возраст, гипертонию, кардиоваскулярные болезни, почечную недостаточность, ЖКТ-осложнения, физические повреждения, ограничивающие активность, включая ожирение
	• Высокий коморбидный риск: пациент с ОА, имеющий ЖКТ-кровотечение, инфаркт миокарда, хроническую почечную недостаточность и др.

Рис. 2. Фенотипическая классификация ОА

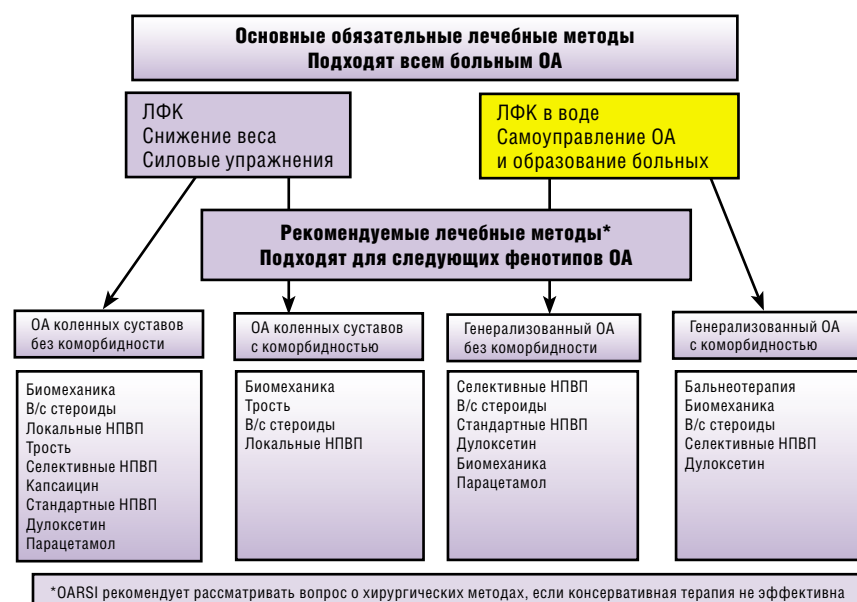


Рис. 3. OARSI Guidelines для нехирургического лечения ОА

нию остеоартроза (The Osteoarthritis Research Society International, OARSI) 2014 г. [3] сделана попытка выделить определенные формы ОА с учетом локализации поражения и наличия коморбидности (рис. 2) и на основании такого разделения предложен дифференцированный подход к лечению (рис. 3). Однако эти рекомендации оставляют нерешенными ряд вопросов, например, при генерализованном процессе и коморбидности рекомендуется внутрисуставное (в/с) введение гормонов: в какие

суставы — не понятно, ведь процесс генерализованный, а если у больного имеется сопутствующий диабет 2-го типа? Или назначение селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы и т.д. Что касается лечебных средств из группы симптоматических препаратов замедленного действия, то рекомендации еще более неопределенны. Глюкозамин и хондроитин сульфат не рекомендуется назначать для замедления

сужения суставной щели, хотя существуют двойные слепые плацебо-контролируемые длительные исследования, показавшие их возможный структурно-модифицирующий эффект. Симптоматическое действие этих препаратов оценено как неопределенное, хотя размер анальгетического эффекта для хондроитина сульфата составляет от 0,13 до 0,75, для глюкозамина — от 0,17 до 0,45 [4]. По другим препаратам этой группы — рекомендации тоже неопределенные.

В июле 2014 г. [5] был предложен алгоритм ведения больных ОА коленных суставов для практики, отражающий последовательно основные принципы лечения ОА, созданный комитетом, состоящим из клиницистов и ученых разных стран, Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO), и учитывающий не только эффективность, но и безопасность лечебных мероприятий.

Как и во всех существующих рекомендациях, подчеркивается необходимость комбинации нефармакологических и фармакологических методов лечения ОА. Немедикаментозные методы обязательно должны включать образовательные программы, обеспечивающие больного знаниями о природе заболевания и разных методах лечения. В этих программах должна содержаться информация по изменению образа жизни: снижение избыточного веса, способы защиты или разгрузки суставов. В действительности чрезвычайно трудно убедить больного выполнять такие рекомендации, но необходимо разъяснять, что такие меры, по крайней мере, не будут вызывать усиление болей или ухудшать прогрессирование заболевания. Известно, что небольшое (до 5%) снижение веса при избыточной массе тела в большей степени улучшает функцию суставов, но не снижает выраженность боли. Основываясь на последнем качественном исследовании [6], комитет сделал заключение, что только снижение веса на 10% от первоначального вызывает значимое уменьшение симптомов ОА, более того, такая потеря веса улучшает качество и увеличивает толщину хряща медиального отдела бедренной кости [7]. Образовательные программы для больных должны содер-

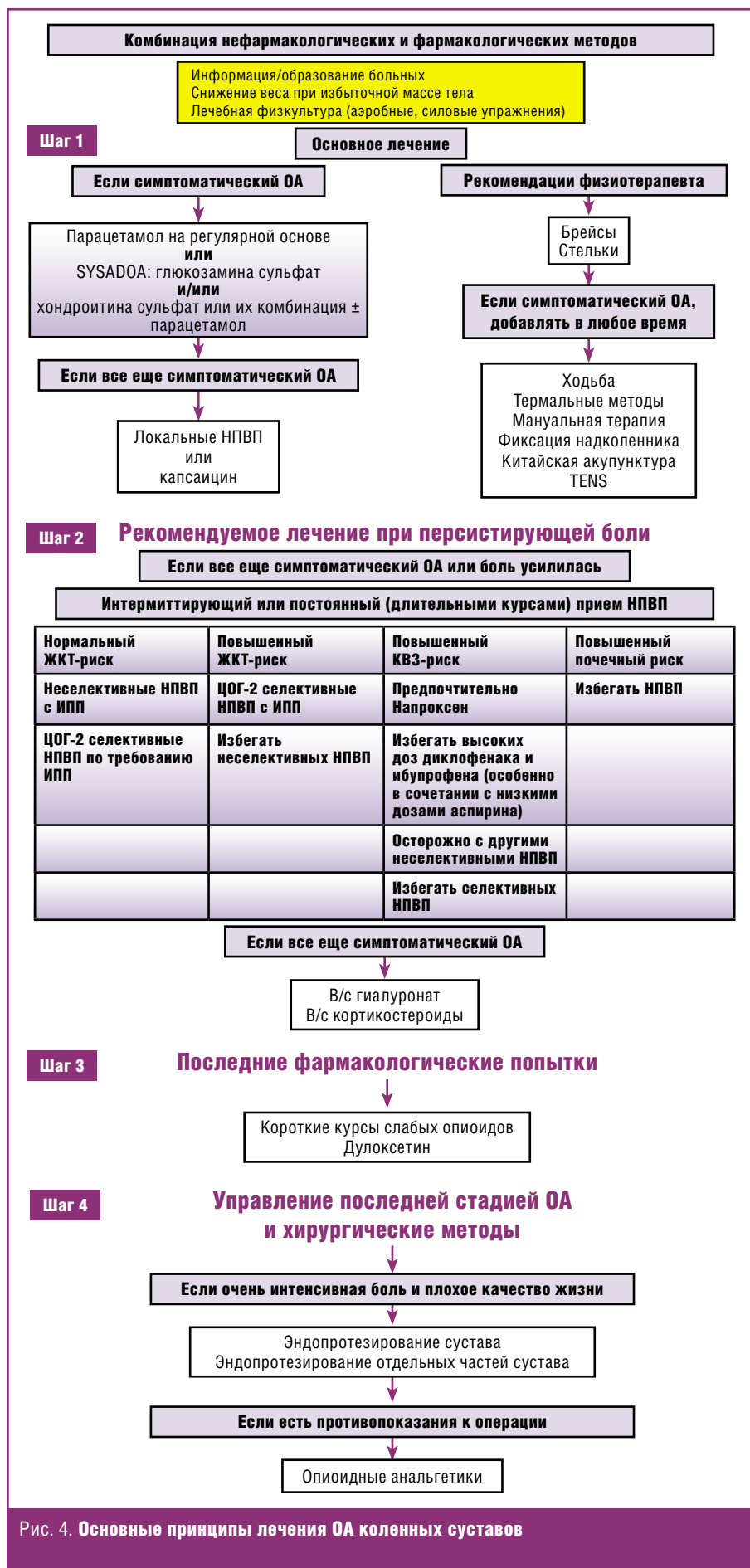


Рис. 4. Основные принципы лечения ОА коленных суставов

жать информацию по двигательной активности и лечебной физкультуре, поскольку эти методы (индивидуальные, групповые, занятия дома) благоприятно влияют на боль и функцию коленных суставов [8]. Убедительные данные получены по занятиям лечебной физкультурой в воде, по силовым упражнениям для нижних конечностей, тренировке квадрицепса, аэробным упражнениям, например ходьбе. И хотя четких доказательств влияния этих методов на прогрессирование ОА нет, по мнению экспертов, такие программы, лучше смешанные, должны быть обязательными для всех больных [9].

Вместе с тем использование только немедикаментозных методов после установления диагноза обычно бывает недостаточно, прежде всего, для купирования боли и улучшения функционального статуса, поэтому возникает необходимость добавления фармакологических методов лечения ОА.

Если больной испытывает боли в суставах (рис. 4), одновременно с немедикаментозными методами назначаются лекарственные средства либо в виде монотерапии, либо при недостаточной эффективности — комбинации препаратов, для более быстрого достижения удовлетворительного клинического эффекта (шаг 1). Впервые в рекомендациях обосновывается участие в лечебном процессе физиотерапевта, который оценивает функциональный статус больного, обращая особое внимание на отклонения оси суставов, поскольку варусная и вальгусная деформации являются признанными факторами риска не только развития, но и прогрессирования ОА. Использование надколенников и стелек улучшает биомеханику сустава, и, как следствие, уменьшается боль в суставах, улучшается их функция, а длительное их применение даже замедляет прогрессирование процесса [9]. Участие физиотерапевта в лечебном процессе не должно ограничиваться только первым этапом, поскольку параллельно с лекарственной терапией можно назначать и другие методы лечения для дополнительного уменьшения боли.

Одна из основных целей лечения заключается в уменьшении симптомов болезни. Практически в любых рекомендациях при небольших болях в суставах рекомендуется парацетамол в суточной дозе не больше 3,0 г из-за

предположения о его большей безопасности по сравнению с другими анальгетическими средствами, несмотря на то, что он вызывает незначительное уменьшение боли. Но в последнее время безопасность такого лечения поставлена под сомнение, поскольку накопились данные о частых нежелательных лекарственных реакциях (НЛР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), увеличении уровней печеночных ферментов, в США самой частой причиной лекарственного поражения печени признан парацетамол. Более безопасным было бы использование симптоматических препаратов замедленного действия (*Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA*) в качестве базовой терапии с короткими курсами назначения парацетамола для быстрого обезболивающего эффекта. Последний Кохрановский обзор [11] показал, что глюкозамин (суммарно оценивались все препараты) уменьшает боль при ОА, однако отмечена высокая гетерогенность исследований, которая могла повлиять на результаты, тем более что субанализ подгрупп не выявил преимущества глюкозамина над плацебо по влиянию на боль. Вместе с тем 3 исследования продолжительностью от 6 месяцев до 3 лет у больных ОА с небольшой или умеренной болью без гетерогенности, проведенные в Европе, с применением кристаллизованного глюкозамина сульфата продемонстрировали его преимущество над плацебо по влиянию на боль (размер эффекта — 0,27 (95% CI: 0,12–0,43) [9] и функцию суставов (0,33 (95% CI: 0,17–0,48) [12], другими словами, размер эффекта оказался таким же, как при применении коротких курсов НПВП [13]. Кроме того, длительное лечение глюкозамина сульфатом задерживает прогрессирование ОА [14].

Хондроитина сульфат тоже обладает способностью замедлять прогрессирование ОА [15], кроме того, этот препарат обладает довольно выраженным действием на боль, и хотя мнения различных исследователей не всегда единодушны, размер анальгетического эффекта по некоторым данным достигает 0,75. Недавно опубликованное исследование показало эффективность хондроитина сульфата в отношении уменьшения структурных изменений в суставах с параллельным симптоматическим клинически значимым действием [16], что нашло подтверждение и в другой работе [17]. Помимо

уже установленной эффективности, эти препараты обладают высокой безопасностью, частота НЛР при лечении этими средствами не отличалась от плацебо [11, 16], что тоже усиливает их роль в качестве базовой терапии ОА. Из-за предположения об аддитивном действии глюкозамин и хондроитина сульфат часто используются в комбинации. Так, в исследовании, проведенном в Америке [18], было отмечено, что комбинация глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных с умеренной и выраженной болью. В настоящее время показано, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 месяцев лечения больных ОА коленных суставов с умеренными или сильными болями в суставах [19]. Представляет интерес недавно опубликованное 2-годичное исследование из Австралии, в котором продемонстрировано структурно-модифицирующее действие такой комбинации при ОА коленных суставов [20]. Структурно-модифицирующий эффект комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида подтвержден и учеными из Канады [21], когда независимо от приема анальгетиков или НПВП через 24 месяца отмечалась меньшая потеря объема хряща по сравнению с больными, не принимавшими такую комбинацию. Эффективность и безопасность применения комбинированной терапии хондроитина сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом (Терафлекс) подтверждена и результатами исследования, проведенного в НИИР РАМН, у 50 амбулаторных больных с ОА коленных суставов. Более того, на основании годичного наблюдения 100 больных гонартрозом продемонстрировано, что интермиттирующая терапия Терафлексом (лечение — 3 месяца, 3 месяца — перерыв, 3 месяца лечения) обладает равной эффективностью с постоянным приемом препарата в течение 9 месяцев по влиянию на боль и функцию суставов [22].

Как правило, исследования по изучению так называемых препаратов замедленного действия (*SYSADOA*) проводятся с сопутствующей анальгетической терапией: либо парацетамол, либо НПВП, по снижению дозы которых косвенно судят о противоболевой и противовоспалительной эффективности исследуемых средств. Препараты *SYSADOA* обычно развивают свое дей-

ствие через 4–8–12 недель от начала лечения, поэтому для купирования боли необходима обезболивающая терапия.

Прием анальгетиков и НПВП при усилении боли совместно с другими лекарственными препаратами, которые больной принимает для лечения сопутствующих заболеваний, приводит, как это наблюдается при длительном лечении многих хронических заболеваний, к снижению приверженности лечению. Известно, что повысить комплаентность можно либо изменяя схему лечения, например, уменьшая частоту приема лекарства, либо сочетая различные препараты в одной таблетке. Открытое 3-месячное рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Терафлекс Адванс, содержащего глюкозамин, хондроитина сульфат и ибупрофен, по сравнению с препаратами Терафлекс и ибупрофен у 60 пациентов с ОА коленных суставов показало, что Терафлекс Адванс, обладая хорошей переносимостью, быстрее, по сравнению с Терафлексом, уменьшает боль, скованность и улучшает функцию суставов и может быть рекомендован при ОА в первые три недели лечения с последующей заменой его на Терафлекс [23].

Доказательства по другим медленно действующим препаратам более скудны. Тем не менее, появляются препараты других групп, претендующие на роль структурно-модифицирующих средств. Например, стронций ранелат, который действует на субхондральную кость и хрящ, тем самым оказывая позитивное действие на прогрессирование ОА. Недавно проведенное высококачественное 3-годичное плацебо-контролируемое исследование установило, что стронций ранелат замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА вместе с уменьшением симптомов заболевания [24]. Переносимость препарата в этом исследовании была хорошей, но Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) недавно ограничило использование этого препарата, рекомендовав его применение только при тяжелом остеопорозе из-за возможного увеличения кардиоваскулярного риска, поэтому место этого препарата в лечении ОА в будущем будет нуждаться в переоценке.

Если после назначенного базового лечения больной все еще испыты-

тывает боль, можно добавлять локальные средства одновременно с немедикаментозными методами. Эффективность локальных средств установлена во многих исследованиях. Рандомизированные исследования подтвердили сходную эффективность локальных и пероральных НПВП. Локальные НПВП обладают лучшей ЖКТ-безопасностью, но чаще вызывают кожные НЛР, однако длительность исследований эффективности локальных средств, как правило, составляет в среднем только 12 недель, а длительных исследований нет для суждения о долгосрочном эффекте.

Члены комитета рекомендуют при неудовлетворительном симптоматическом эффекте переходить к следующему шагу 2. И здесь основная роль традиционно принадлежит НПВП. Известно, что и селективные, и неселективные НПВП обладают преимуществом по сравнению с парацетамолем по действию на симптомы болезни, размер эффекта на боль составляет до 0,29 (0,22–0,35) [13], т.е. в 2 раза превосходит эффект парацетамола. И действительно, больные отдают предпочтение НПВП. И хотя сравнение НПВП и глюкозамина сульфата не показало разницы в их эффективности по влиянию на боль и функцию суставов, члены комитета пришли к мнению, что НПВП нужно рекомендовать больным с выраженной болью, особенно когда SYSADOA не дают нужного эффекта. С другой стороны, при использовании SYSADOA в качестве базовой терапии они уменьшают потребность в НПВП. Недавние систематические обзоры не выявили различий по эффективности неселективных, селективных НПВП, поэтому выбор НПВП зависит от профиля безопасности препарата, сопутствующих заболеваний пациента и его состояния. ЦОГ-2 селективные НПВП ассоциируются с меньшей частотой ulcerогенного действия при коротких курсах применения, однако не ясно, как обстоят дела при длительном их применении, особенно целекоксиба и эторикоксиба. Действительно, недавно получены доказательства, что коксибы значительно увеличивают риск НЛР со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с плацебо, хотя риск ниже, чем при использовании неселективных НПВП [25]. С одной стороны, при назначении неселективных НПВП требуется одновременный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП),

а с другой — принимая во внимание описанное выше и данные по затратной эффективности, члены комитета полагают, что даже у больных с нормальным риском ЖКТ-осложнений врачи должны рассматривать возможность назначения ИПП и при сочетании с селективными НПВП. У больных с высоким риском НЛР со стороны ЖКТ нужно избегать назначения неселективных НПВП, а селективные сочетать с ИПП. При сочетанном применении Аспирина со стандартными НПВП тоже увеличивается риск НЛР со стороны ЖКТ, в этом случае селективные НПВП частично улучшают толерантность со стороны ЖКТ, а сочетание их с ИПП еще больше снижает риск таких осложнений.

И стандартные, и селективные НПВП увеличивают риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, только Напроксен ассоциируется с меньшим риском тромботических кардиоваскулярных осложнений. Недавно проведенный метаанализ 638 рандомизированных исследований [25] показал, что коксибы, диклофенак и ибупрофен (в высоких дозах) увеличивали сосудистые коронарные осложнения, но не Напроксен [25], поэтому комитет рекомендует избегать назначения коксибов, диклофенака и высоких доз ибупрофена у больных с увеличенным кардиоваскулярным риском [25]. Данные более раннего метаанализа [26] показали, что среди широко применяемых НПВП Напроксен и низкие дозы ибупрофена в наименьшей степени увеличивают риск развития сердечно-сосудистых событий. Кроме того, нужно помнить, что нельзя назначать ибупрофен вместе с Аспирином из-за их фармакодинамического взаимодействия. Необходимо учитывать, что НПВП могут повышать артериальное давление, ухудшать течение сердечной недостаточности, вызывать почечную дисфункцию. НПВП нельзя назначать больным с хроническим заболеванием почек при сниженном клиренсе креатинина < 30 мл/мин.

При противопоказаниях для НПВП и продолжающемся болевом синдроме следует рассматривать вопрос о применении в/с лечения. Мнение о препаратах гиалуроновой кислоты противоречиво, однако есть данные и о позитивном эффекте этих средств при ОА коленных суставов. Данные последнего метаанализа говорят о небольшом размере эффекта, составляющем

0,34 (0,22–0,46), однако очень важно, что позитивный эффект сохраняется в течение 6 месяцев [27]. Необходимо также учитывать, что в/с введение препаратов гиалуроновой кислоты в целом безопасно, хотя и сообщается о редком развитии псевдоартрита, особенно при использовании высокомолекулярных препаратов. Кроме того, введение гиалуроната дает длительное облегчение боли по сравнению с введением стероидов и может отодвинуть необходимость эндопротезирования сустава. В недавнем исследовании показано, что гиалуроновая кислота по обезболивающему действию сходна с НПВП [28], поэтому она может быть хорошей альтернативой у пожилых больных или у больных с высоким риском НПВП-осложнений.

При наличии выпота в суставе можно применять стероиды, хотя эта рекомендация скорее теоретическая. Стероиды обладают большей эффективностью по сравнению с гиалуронатами, но только в течение первой недели после введения, и длительность такого эффекта небольшая и составляет от 1 до 3 недель [29].

Последние фармакологические попытки (шаг 3) предпринимаются у больных-кандидатов на эндопротезирование. Комитет рекомендует назначать Трамадол, но размер эффекта небольшой и часто отмечается НЛР. При длительной хронической боли возникает центральная сенситизация, в этом случае можно использовать антидепрессанты. Результаты 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали хороший эффект дулоксетина в течение 13 недель применения, но были отмечены частые НЛР, включая тошноту, сухость во рту и др. Для назначения этих препаратов необходимо обследование больного для выявления признаков центральной сенситизации, и в этих случаях нужно назначать дулоксетин больным с неадекватным ответом на НПВП [30].

Если болевой синдром не поддается терапевтическим воздействиям, если значительно ухудшается качество жизни, необходимо оперативное лечение.

Таким образом, предложенный алгоритм лечения больных ОА коленных суставов суммирует все используемые немедикаментозные и фармакологические методы, применяемые при лечении ОА, и основывается на имеющихся доказательствах эффективности различных методов. Алгоритм

не только обосновывает мультимодальный подход к ведению больных, но предлагает последовательную схему включения различных методов, представляющую собой рекомендацию для практикующих врачей разных специальностей, имеющих дело с больными ОА. ■

Литература

1. *Bijlsma J. W., Berenbaum F., Laffey F. P.* Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // *Lancet*. 2011; 377: 2115–2126.
2. *Pereira D., Peleteiro B., Araújo J., Branco J., Santos R. A., Ramos E.* The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review // *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19: 1270–1285.
3. *McAlindon T. E., Bannuru R. R., Sullivan M. C., Arden N. K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S. M.* et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22: 363–388.
4. *Hochberg M. C., Zhan M., Langenberg P.* The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate // *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 3029–3035.
5. *Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.-P., Branko J., Brandy M. L.* et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014; 2–11.
6. *Messier S. P., Mihalko S. L., Legault C., Miller G. D., Nicklas B. J., DeVita P.* et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial // *J Am Med Assoc*. 2013; 310: 1263–1273.
7. *Anandacoomarasamy A., Leibman S., Smith G., Caterson I., Giuffre B., Fransen M.* et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage // *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 26–32.
8. *McAlindon T. E., Bannuru R. R., Sullivan M. C., Arden N. K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S. M.* et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22: 363–388.
9. *Fernandes L., Hagen K. B., Bijlsma J. W., Andreassen O., Christensen P., Conaghan P. G.* et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis // *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1125–1135.
10. *Segal N. A.* Bracing and orthoses: a review of efficacy and mechanical effects for tibiofemoral osteoarthritis // *PM R*. 2012; 4 (Suppl. 5): S89–96.
11. *Towheed T. E., Maxwell L., Anastassiades T. P., Shea B., Houpt J., Robinson V.* et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD002946.
12. *Reginster J. Y.* The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest // *Arthritis Rheum*. 2007; 56: 2105–2110.
13. *Bjorndal J. M., Klovning A., Ljunggren A. E., Slordal L.* Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a metaanalysis of randomised placebo-controlled trials // *Eur J Pain*. 2007; 11: 125–138.
14. *Pavelká K., Gatterová J., Olejarová M., Machacek S., Giacovelli G., Rovati L. C.* Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // *Arch Intern Med*. 2002; 162: 2113–2123.
15. *Wildi L. M., Raynauld J. P., Martel-Pelletier J., Beaulieu A., Bessette L., Morin F.* et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI // *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 982–989.
16. *Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F., Delmas P. D., Reginster J. Y.* Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 524–533.
17. *Zegels B., Crozes P., Uebelhart D., Bruyère O., Reginster J. Y.* Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21: 22–27.
18. *Clegg D. O., Reda D. J., Harris C. L., Klein M. A., O'Dell J. R., Hooper M. M.* et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis // *N Engl J Med*. 2006; 354: 795–808.
19. *Hochberg M. C.* et al. The Multicentric Osteoarthritis interVENTion Study with Sysadoc (MOVES). MOVES Steering Committee // *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014; 22: S7–S56.
20. *Fransen M., Agaltis M., Nairn L.* et al. Glucosamine and chondroitin for knee placebo-controlled clinical trial evaluating osteoarthritis: a double-blind randomised single and combination regimens // *Ann Rheum Dis*. 2014; 0: 1–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
21. *Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.* et al. Data from the osteoarthritis initiative progression cohort Published Online First 13 December 2013.
22. *Алексеева Л. И., Кашеярова Н. Г., Шаранова Е. П., Зайцева Е. М., Северинова М. В.* Сравнение постоянного и интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов комбинированным препаратом «Терафлекс» // *Научно-практическая ревматология*. 2008; № 3, с. 68–72.
23. *Шаранова Е. П., Алексеева Л. И.* Комбинированные симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартроза // *ПМЖ*. 2009. 17, № 3, с. 160–165.
24. *Reginster J. Y., Badurski J., Bellamy N., Bensen W., Chapurlat R., Chevalier X.* et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial // *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 179–186.
25. *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration: Bhal A., Emberson J., Merhi A., Abramson S., Arber N.* et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. 2013; 382: 769–779.
26. *McGettigan P., Henry D.* Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies // *PLoS Med*. 2011; Vol. 8, Is. 9: e1001098.
27. *Bannuru R. R., Natov N. S., Dasi U. R., Schmid C. H., McAlindon T. E.* Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis // *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19: 611–619.
28. *Bannuru R. R., Vaysbrot E. E., Sullivan M. C., McAlindon T. E.* Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *Semin Arthritis Rheum*. 2013; 43: 593–599 [pii: S0049-0172 (13)00206-0].
29. *Bannuru R. R., Natov N. S., Obadan I. E., Price L. L., Schmid C. H., McAlindon T. E.* Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // *Arthritis Rheum*. 2009; 61: 1704–1711.
30. *Risser R. C., Hochberg M. C., Gaynor P. J., D'Souza D. N., Frakes E. P.* Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain // *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21: 691–694.

Управление нейрогенной дисфагией: использование загустителя жидкостей и пищи (анализ двух клинических случаев)

И. А. Авдюнина¹, кандидат медицинских наук

Е. В. Селиверстова,

В. В. Селиванов,

А. А. Теленков

ФГБУ НЦН РАМН, Москва

Резюме. В статье анализируются преимущества, которые дает использование загустителя в управлении нейрогенной дисфагией различной этиологии на примере двух случаев: с крикофарингеальной дисфункцией и замедлением инициации глотательного рефлекса.

Ключевые слова: глотание, нейрогенная дисфагия, крикофарингеальная дисфункция, замедление инициации глотательного рефлекса, загуститель жидкостей и пищи.

Abstract. The paper addresses the advantages of using food thickener in management of neurogenic dysphagia with different etiology (cricopharyngeal dysfunction and delayed swallowing reflex cases).

Keywords: swallowing, neurogenic dysphagia, cricopharyngeal dysfunction, delayed swallowing reflex, liquids and food thickener.

Нарушение глотания, «дисфагия», — термин, который обозначает любое затруднение или дискомфорт при продвижении пищи изо рта в желудок, и является общим названием расстройств акта глотания [1]. Глотание — это настолько тонкая и точно координированная последовательность событий, захватывающих значительное анатомическое «пространство» от губ до кардии, что нарушение возможно на различных этапах и по различным причинам, обуславливая диагностические сложности и терапевтические трудности при заболеваниях нервной системы. Нейрогенная дисфагия наблюдается при поражении нервной системы и мышц, участвующих в глотании, и может быть обусловлена нейрочувствительной и/или нейродвигательной дисфункцией и/или нарушением функций центральной обработки [1, 2].

Дисфагия — весьма распространенная проблема в неврологической практике, среди больных, нуждающихся в длительном уходе, а также старых людей [3–5]. Лучшее медицинское обслуживание, совершенствование медикаментозного лечения и прогресс медицины улучшают вероятность продления жизни. Число людей в возрасте старше 65 лет быстро растет. По расчетам Национального исследовательского совета Национальной академии США (National Research Council of National Academy of Sciences of the United States, NRC NAS), пропорция людей в возрасте 65+ к группе 20–64-летних к 2050 году увеличится на 80%, что делает совершенствование управления дисфагией особенно актуальным [6]. Затруднения глотания, являясь факторами риска аспирации и пневмонии (вплоть до разви-

тия дыхательной недостаточности), дегидратации и неудовлетворительного питания, зачастую приводят к плохому функциональному и жизненному прогнозу и социальной дезадаптации [7–9].

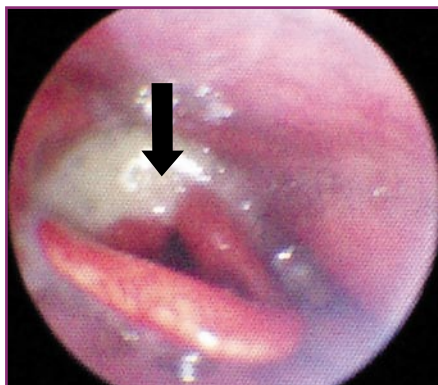
Профилактика дисфагии при поражении нервной системы или неврологическом заболевании невозможна. Однако при адекватной оценке и лечении расстройств, возникающих в результате дисфагии, можно предотвратить осложнения, требующие применения дорогостоящих методов лечения. Самым распространенным и очевидным методом в реабилитации дисфагии является диетический, который подразумевает подбор пищи определенной консистенции и изменение вязкости жидкостей, глотание которых было бы безопаснее и эффективнее [10, 11]. Цель этой статьи продемонстрировать на примере двух разных больных с нарушенным глотанием расширение возможностей управления нейрогенной дисфагией при использовании загустителя.

Материалы и методы обследования

Анализировались истории болезни двух пациентов с нейрогенной дисфагией. Случай 1: тяжелая постинсультная дисфагия (бульбарный синдром, синдром нарушения защиты дыхательных путей, крикофарингеальная дисфункция с аспирацией), искусственное кормление через назогастральный зонд, умеренная дисфония, легкая дизартрия. Случай 2: умеренная нейрогенная дисфагия (замедление инициации глотательного рефлекса, высокий риск аспирации «жидких» жидкостей, легкая дегидратация; замедление очищения пищевода); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); хронический гастрит, холецистит, хронический панкреатит).

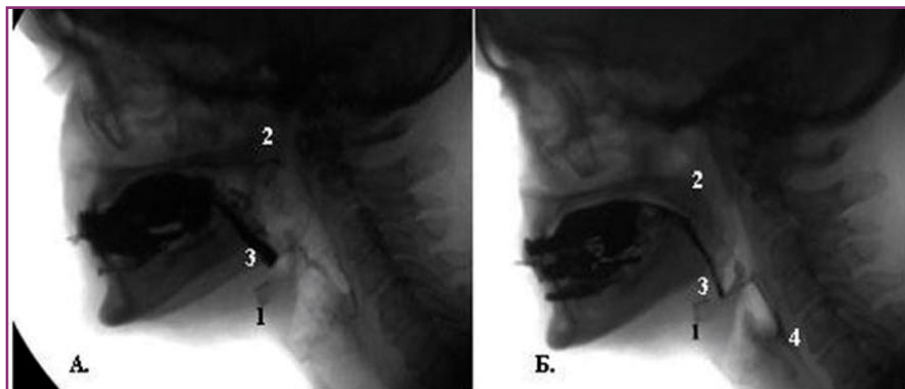
Диагностическая программа состояла из: 1) заполнения опросника Eating Attitude Test-10 (EAT-10) [12]; 2) клини-

¹ Контактная информация: aim13@list.ru



Стрелка указывает на скопление болюса перед входом в пищевод и в правом грушевидном кармане после глотка. Видно стекающие части болюса между черпаловидными хрящами в трахею (аспирация).

Рис. 1. Крикофарингеальная дисфункция



А — неподвижная подъязычная кость (1), изолированное сокращение мягкого неба (2), меньшая часть болюса на корне языка и в valleculaх (3), большая часть болюса в преддверии рта и на языке. Б — неподвижная подъязычная кость (1), неподвижное мягкое небо (2), меньшая часть болюса на корне языка и в valleculaх (3) и грушевидных карманах (4), большая часть болюса в преддверии рта и на языке.

Рис. 2. Замедление инициации глотательного рефлекса

ческого обследования (оценка неврологического и соматического статуса, наблюдение во время глотания различных видов и объемов жидкости и пищи, исследование дыхательной системы и анализ трофологического статуса; 2) гибкой носовой эндоскопии до и во время акта глотания; 3) видеорентгеноскопии акта глотания; 4) магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы. Эндоскопическое и видеорентгеноскопическое исследование глотания проводилось с использованием загустителя Ресурс Тикен Ап Клия (Resource Thicken Up Clear).

Результаты

Случай 1. Больной К., 74 лет. Поступил в научный центр неврологии РАМН с жалобами на невозможность глотать (даже слюну); гнусавый оттенок голоса; похудание. Нарушение глотания возникли после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) с образованием ишемического очага в продолговатом мозге (верифицирован при МРТ). За месяц похудел более чем на 10% от массы тела. Объективно: индекс массы тела (ИМТ) = 21,5. Напряжение мимической мускулатуры симметричное, чуть снижено; сила жевательных мышц удовлетворительная. Открывание рта (на 3 см) и движения нижней челюсти умеренно ограничены. Гипестезия лица справа. Асимметрия носогубных складок, хуже показывал зубы справа. Слабость периоральной мускулатуры. Кормление через назогастральный зонд. Часто сплевывал слюну (слюна вязкая, пенистая, белесая). Фонация ограничена, мягкое небо за корнем языка; рефлекс с него отсутствует, глоточный рефлекс снижен. При питье воды первый глоток не вызвал видимых изменений, после второго глотка слабый кашель, «увлажнение» голоса. Голос тихий, периодически «влажный», иногда с носовым оттенком. Движения языка ограничены в стороны, сила умеренно снижена в правой половине. Язык влажный, краевая атрофия слева. Элементы дизартрии. Симптомы орального автоматизма. Сила в мышцах шеи удовлетворительная. Дыханием управлял. Речевой выдох укорочен. Кашлевой толчок умеренно ослаблен. Счет по опроснику EAT-10 = 36. При гибкой носовой эндоскопии (рис. 1) выявлено: гиперемия и отечность слизистых носа, глотки и гортани с участками атро-

фии слизистой носа, задней стенки глотки, левого грушевидного кармана; неполное смыкание мягкого неба с задней стенкой глотки при функциональных пробах. При глотке из ротоглотки в носоглотку выдавливалась белесая густая слизь. Умеренное сужение полости глотки в переднезаднем размере. Умеренное количество слизи в грушевидных карманах (больше справа) и перед входом в пищевод. Чувствительность слизистой значительно снижена, $S > D$. Голосовая щель широкая. Между голосовыми складками спереди слизь. Правая половина гортани отстаёт. Голосовая щель смыкается полностью. При проверке глотания (жидкий болюс и пюре: 2–3 мл) зарегистрировано накопление обоих видов болюса на стенках глотки (больше пюре), в valleculaх, в грушевидных карманах ($D > S$) и перед входом в пищевод. Часть болюса перетекала через заднеправые отделы в преддверие гортани, а затем в подскладочное пространство без откашливания. Аспирированный болюс откашливался по просьбе. При видеорентгеноскопии акта глотания отмечен остаток болюса на стенках и структурах глотки ($D > S$); дополнительные глотки с усилием, провоцировавшие нарастание крикофарингеальной дисфункции; аспирация. Альбумин в крови на нижней границе нормы. Больному проводилась функциональная электростимуляция по индивидуальной программе с использованием аппарата VocaSTIM с положительным результатом. После повторной эндоскопии глотания с использованием болюсов, загущенных Ресурс Тикен Ап Клия, стала возможной безопасная тренировка маленькими болюсами загущенного до консистенции сиропа водного настоя ромашки. Прибавил в весе на 1 кг. У этого больного этиология дисфагии ясна — стволовой инсульт.

Случай 2. Больная А., 60 лет. Поступила в научный центр неврологии РАМН с жалобами на выраженные затруднения при глотании жидкостей. Для того чтобы сделать глоток, вынуждена была значительно сокращать его объем; долго удерживать болюс в преддверии рта, прижимая губами и выбирая момент; наклонять голову вперед; натуживаться/напрягать шею и только после этого глотать (но только лишь небольшую часть болюса). Часто жидкость «шла не туда», при этом либо закашливалась, либо успевала выплюнуть. Если в таком случае

возникал рвотный позыв, то как будто срабатывал «лифт», и жидкий болюс успешно попадал в пищевод. С плотной пищей вышеописанные проблемы возникали редко. Трапеца значительно удлинилась и сопровождалась постоянной отрыжкой воздухом. Дисфагия возникла за 4 года до обращения, была эпизодической и, как правило, после физической нагрузки или эмоционального перенапряжения. Постепенно продолжительность эпизодов нарушенного глотания увеличивалась, а «светлые» промежутки сокращались. Последние 3 месяца перед поступлением затруднения глотания увеличились: удавалось выпивать в течение суток не более полулитра жидкости, а последние дни — только несколько глотков. Испытывала постоянную жажду, очень мало ела из-за сухости во рту. За 3 месяца похудела на 19,4% от массы тела. В течение многих лет занималась садом/огородом: обрабатывала 30 соток для продажи полученного урожая (с ручным поливом). Объективно: ИМТ = 28,1. Сухость слизистой ротовой полости, языка; снижение тургора кожи. Язык густо обложен белым налетом. Изменен стереотип питья: причмокивая, долго удерживала минимальный объем в преддверии рта, пожевывала, наклоняла голову к груди, с усилием глотала: что-то проглатывала, что-то сплевывала. Иногда этот процесс сопровождался рвотными движениями, однократно кашлем. В процессе трапезы огорчалась, нервничала. Во время глотка подвижность подъязычной кости была значительно ограничена. Счет по опроснику EAT-10 = 27. При видеорентгеноскопии акта глотания (рис. 2) зарегистрировано пролонгирование удержания жидкого болюса в преддверии рта; все глотки осуществлялись с напряжением, усилием и наклоном головы к груди; фиксировались дополнительные глотки; замедление инициации глотательного рефлекса на 3–4 секунды; эпизоды сокращения мягкого неба при сохраняющейся неподвижности подъязычной кости/эпизоды неподвижности обеих структур при достижении болюса valleкул или грушевидных карманов; в последнем случае отмечена регургитация болюса в рот; замедление очищения пищевода. На МРТ головного мозга — единичные супратенториальные очаги сосудистого генеза. Использование загустителя Ресурс Тикен Ап Клия сразу же изменило клиническую ситуацию. Сначала применялись жидкости, загущенные до консистенции крема, затем — они чередовались с консистенцией сиропа, а затем использовалась комбинация сиропоподобной консистенции с незагущенной жидкостью. Восстановился водный баланс. Появилась уверенность и спокойствие во время трапезы. Больной проводилась функциональная электростимуляция по индивидуальной программе с использованием аппарата VocaSTIM. Стал меняться стереотип питья, сократилось время трапезы. При видеорентгеноскопии акта глотания зафиксировано сокращение отсрочки глотательного рефлекса, уменьшение дополнительных глотков и напряжения при глотании, сокращение времени задержки болюса во рту. Прибавила в весе на 6 кг. У этой больной с изолированным нарушением инициации глотательного рефлекса трудно однозначно обозначить причину и уровень «поломки» механизма доставки информации от чувствительных рецепторов рта, глотки и гортани до корковых центров и обратно с реализацией двигательных ответов. Скорее всего, проблема формировалась долго и была обусловлена повреждением рецепторов вследствие ГЭРБ на фоне длительной и не физиологичной физической нагрузки.

Обсуждение

Осложнения дисфагии обусловлены: 1) снижением эффективности глотания (недостаточность питания/истощение и/или обезвоживание, которое усугубляется слюнотечением) и 2) нарушением безопасности глотания (удушье с закупоркой дыхательных путей и дыхательной недостаточностью или чаще аспирацией (трахеобронхит, пневмония, ателектаз и/или эмпиема)). Потеря удовольствия от еды и питья, ожидание проблем, которые возникают ежедневно, переносятся очень эмоционально и тяжело. В результате качество жизни ухудшается, развивается депрессия и десоциализация. Страх задохнуться и умереть, необычность испытываемых ощущений, тщетность попыток объяснить всю тревожность ситуации и описать свои проблемы, которые возникают при каждой трапезе, заставляют «ходить по врачам». Однако жалобы столь экзотичны для обычной практики врачей, не испытывающих проблем с глотанием, что нередко таких пациентов направляют к психиатру (как например, во втором случае). Близкий счет по EAT-10 у наших больных при разной тяжести дисфагии как раз свидетельствует, как остро воспринимается угроза аспирации. «Жидкие» жидкости создают наибольший риск аспирации для больных с нейрогенной дисфагией [13]. В то время как простая модификация пищи и загущение жидкости могут привести к значительному улучшению самочувствия, настроения и состояния, сокращая риск небезопасного глотка, обеспечивая эффективную доставку жидкости и нутриентов и возможность тренировки самой функции глотания. Во-первых, загущенные жидкости легче контролировать, поскольку повышенная вязкость обеспечивает более медленное перемещение болюса как из ротовой полости, так и по глотке. Так, во втором случае применение загустителя сократило опасность аспирации стекающей в глотку жидкости, когда дыхательные пути не защищены. Во-вторых, загущенные жидкости способствуют увеличению продолжительности сокращений глотки и открытия верхнего пищеводного сфинктера (первый случай). Хотя сама по себе модификация диеты не лечит лежащее в основе возникновения дисфагии неврологическое заболевание [14]. Раньше в клинической практике мы использовали продукты, которые готовятся с загустителями или имеют загущенную консистенцию (например, кисели фруктовые, молочный, овсяный, гороховый). В этом году в России появился в продаже загуститель Ресурс Тикен Ап Клия, предназначенный для пациентов старше 3 лет, в составе которого используется не крахмал, а ксантановая камедь. Он имеет целый ряд исключительно важных качеств, которые мы по достоинству оценили: 1) очень быстро и легко готовится; сразу же можно использовать; 2) нужная степень густоты сохраняется в течение долгого времени; 3) загущает широкий спектр напитков: как горячих, так и холодных; кислых, сладких, нейтральных (например, фруктовый сок, коктейли), а также богатых белками или жирами (молоко, супы); 4) продукты и напитки можно затем охлаждать, замораживать или разогревать; 5) для всех видов жидкостей пригодна одна и та же дозировка, чтобы получить нужную консистенцию; 6) снижает риск аспирации, облегчает глотание, сокращает продолжительность трапезы; 7) не фракционируется в ротовой полости из-за воздействия амилазы слюны; 8) жидкость легко усваивается в желудочно-кишечном тракте, устраняя дегидратацию; 9) после загущения не меняет прозрачность, вкус,

RESOURCE[®] ThickenUp Clear¹

Без крахмала



Инновационный² и безопасный
загуститель еды и напитков для детей старше 3-х
лет и взрослых, страдающих затруднением глотания

- ✓ Быстрое загущение
- ✓ Не меняет вкус и цвет пищи
- ✓ Не содержит глютен

Владелец товарных знаков: *Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).
Информация только для медицинских работников. На правах рекламы.
Свидетельство о государственной регистрации КЗ.16.01.79.005.Е.000429.03.14 от 17.03.2014 г.
*Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария).
Звоните и пишите: contact@ru.nestle.com; 8-800-200-7-200 Звонки по России
www.nestlehealthscience.ru

1 RESOURCE Загущает **Прозрачно** (Ресурс Тикен Ап Клиа)
2 Новый продукт в линейке продуктов ООО "Нестле Россия"



NestléHealthScience

КАЛЕНДАРЬ СОБЫТИЙ

ФЕВРАЛЬ
ВЕЙНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ
11-Я ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА
А.М. ВЕЙНА
6–7 февраля
Москва, ул. Русаковская, д. 24
(гостиница «Холидей ИНН Сокольники»)
www.veinconference.paininfo.ru

XVIII МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
РНМОТ
26–27 февраля
Рязань, РГУ им. И. П. Павлова,
ул. Высоковольная, д. 7/1
РНМОТ
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru

МАРТ
VII ЕЖЕГОДНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС ПО ИНФЕКЦИОННЫМ
БОЛЕЗНЯМ
30 марта–1 апреля
Москва, площадь Европы, д. 2,
(гостиница «Рэдиссон Славянская»)
www.congress-infection.ru

АПРЕЛЬ
XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»
6–10 апреля
Москва, проспект Вернадского, д. 84
(здание РАГС)
www.medlife.ru

ОКТАБРЬ
X НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ
14–16 октября, Москва, «Крокус Экспо»,
65 км МКАД,
ст. метро «Мякинино»
РНМОТ
Тел.: (495) 518-26-70
E-mail: mail@interforum.pro
www.congress.rnmot.ru

С более подробной информацией о предстоящих мероприятиях Вы
сможете ознакомиться на сайте журнала «Лечащий Врач»
<http://www.lvrach.ru> в разделе «мероприятия»

цвет и запах жидкости; не образует комочков; 10) экономичен. Все это не только способствует реализации программы реабилитации жизнеобеспечивающей функции глотания, но и обеспечивает приверженность больного и его родственников, а также участвующего медицинского персонала, для корректного выполнения рекомендаций и достижения необходимого результата.

Выводы

1. Восстановление и/или протезирование нарушенного акта глотания должны быть в центре внимания врачей с первых дней неврологического заболевания для предотвращения возможных осложнений.
2. Разрабатывая реабилитационную программу для больного с нейрогенной дисфагией, прежде всего, следует проанализировать возможность модификации диеты по текстуре. Для предупреждения дегидратации следует использовать загущение жидкостей до требуемой консистенции в соответствии с возможностью конкретного пациента глотать.
3. Широкие возможности предоставляет загуститель Ресурс Тикен Ап Клия для быстрого, удобного, эффективного, безопасного и экономичного управления нейрогенной дисфагией. ■

Литература

1. Гойял Р. К. Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа и др. М.: Медицина: 1993. Книга 1, с. 409–414; книга 7, с. 23–38.
2. Попова Л. М. Нейрореаниматология. М.: Медицина: 1983. 272 с.
3. Gordon C., Langton H. R., Wade D. T. Dysphagia in acute stroke // Br. Med. J. 1987; 295: 411–414.
4. Ворлоу Ч. П., Деннис М. С., ван Гейн Ж. И. и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. СПб: Политехника, 1998. С. 415–417.
5. Blitzer A. Approaches to the patients with aspiration and swallowing disabilities // Dysphagia. 1990; 5 (3): 129–137.
6. Cichero J. A. Thickening agents used for dysphagia management: effect on bioavailability of water, medication and feelings of satiety // Nutrition Journal. 2013; 12: 54.
7. Tripp F., Cordero O. Dysphagia and nutrition in the acute care geriatric patients // Top Clin. Nutr. 1991; 6 (2): p. 60–69.
8. Holas M. A., DePippo K. L., Reding M. G. Aspiration and relative risk of medical complications following stroke // Arch. Neurol. 1994; 51: 1051–1053.
9. Sura L., Madhavan A., Carnaby G., Crary M. A. Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations // Clinical Interventions in Aging. 2012; 7: 287–298.
10. «Deglutition and its Disorders» Anatomy, Physiology, Clinical Diagnosis, and Management/Ed. by A. L. Perlman, K. Schulze-Delrieu, Singular Publishing Group, Inc., San Diego–London. 1997. 522 p.
11. Garcia J. M., Chambers I. E., Clark M. et al. Quality of care issues for dysphagia: modifications involving oral fluids // J Clin Nurs. 2010; 19: 1618–1624.
12. Belafsky P. C., Mouadeb D. A., Rees C. J. et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10) // Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 2008; 117 (12): 919–924.
13. Logemann J., Gensler G., Robbins J. A. et al. A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in patients with dementia or Parkinson's disease // J Speech Lang Hear Res. 2008; 51: 173–183.
14. Foley N., Teasel R., Salter K. et al. Dysphagia treatment post stroke: a systematic review of randomized controlled trials // Age Ageing. 2008; 37: 258–264.

Закономерности системных метаболических расстройств

при дородовом излитии околоплодных вод,
их значение как объективных критериев возможности
продлонгации беременности при указанной патологии

Л. И. Дятлова*, ¹, кандидат медицинских наук

Н. П. Чеснокова**, доктор медицинских наук, профессор

И. Е. Рогожина**, доктор медицинских наук, профессор

Т. Н. Глухова**, доктор медицинских наук, профессор

* ГУЗ Перинатальный центр СО, Саратов

** ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

Резюме. Разработана методика продлонгации недоношенной беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек на 10–12 дней на фоне адекватной комплексной терапии и мониторинга показателей развития синдрома системного воспалительного ответа. Продлонгация обеспечила благополучный исход родов.

Ключевые слова: беременность, преждевременный разрыв плодных оболочек, синдром системного воспалительного ответа, антиоксидантная система крови.

Abstract. The technique of prolongation of pregnancy in preterm premature rupture of membranes at 10–12 days against the adequate adjuvant therapy and monitoring of development indicators of systemic inflammatory response syndrome was developed. This extension has provided a favorable outcome for the birth.

Keywords: pregnancy, preterm premature rupture of membranes, systemic inflammatory response syndrome, blood antioxidant system.

Преждевременное излитие околоплодных вод и патогенетическое обоснование возможности продлонгации беременности при указанной патологии остаются актуальными до настоящего момента. Наиболее частой причиной преждевременного излития околоплодных вод и инициации родовой деятельности является разрыв околоплодных оболочек, имеющий место от 30% до 60% всех преждевременных родов [1–3].

Особое внимание в последние годы отводится изучению проблем патогенеза и патогенетического обоснования новых принципов прогнозирования преждевременного отхождения околоплодных вод в сроки гестации 22–34 недели, когда еще не заверше-

но формирование плода, его нервной, иммунной, эндокринной систем. Данные литературы свидетельствуют о том, что в ряде случаев дородового излития околоплодных вод в указанные сроки гестации возможна продлонгация беременности на фоне адекватной комплексной терапии [1, 2].

До настоящего момента нет единой концепции относительно формирования несостоятельности околоплодных оболочек, приводящей к их преждевременному разрыву. Как известно, типовые патологические процессы при различных формах патологии беременности инфекционной и неинфекционной природы сопровождаются зачастую системными или локальными нарушениями гемодинамики в маточно-плацентарном комплексе, развитием циркуляторной, гемической или тканевой гипоксии. В этих случаях дестабилизация биологических

мембран клеток, межклеточного вещества, в том числе околоплодных оболочек, может явиться одним из пусковых механизмов индукции образования цитокинов клетками моноцитарно-макрофагальной и лимфоидной систем, а также развития цитокин-опосредованного синдрома системного воспалительного ответа [4–7].

Целью настоящего исследования явилось изучение характера системных метаболических расстройств при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО), патогенетическое обоснование новых объективных критериев возможности продлонгирования беременности при указанной патологии на фоне адекватной комплексной терапии.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное клинко-лабораторное обследование 64 паци-

¹ Контактная информация:
PCSO@yandex.ru

енток, находившихся на лечении в ГУЗ Перинатальный центр Саратовской области в 2012–2014 гг. Критериями включения пациенток в исследование явилось осложнение беременности преждевременным разрывом плодных оболочек при сроках гестации 22–34 недели, отсутствие клинических и лабораторных признаков реализации восходящей инфекции, в частности лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза с нейтрофильным сдвигом влево в периферической крови.

Критерии исключения: многоплодная беременность, тяжелые формы преэклампсии и экстрагенитальной патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гломерулонефрит и др.), наличие у пациентки синдрома задержки роста плода II и III степени.

Контрольную группу составили 40 женщин с физиологически протекающей беременностью с аналогичными сроками гестации.

Комплексное клинико-лабораторное обследование включало оценку общего состояния беременных, 3-часовую термометрию, контроль гемодинамических параметров, количества и характера подтекающих вод, ежедневный клинический анализ крови, исследование вагинального мазка на микрофлору каждые 2–3 дня и бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала на β -гемолитический стрептококк, флору и чувствительность к антибиотикам, а также определение С-реактивного белка в крови 1 раз в 3 дня.

Для антенатальной диагностики состояния плода использовали ультразвуковую фетометрию и плацентометрию, ежедневную оценку индекса амниотической жидкости, а также доплерографическое исследование кровотока в артерии пуповины, аорте плода, маточных артериях и средней мозговой артерии раз в 2–3 дня. Ультразвуковое сканирование в реальном масштабе времени и доплерометрию плодового и плацентарного кровотока проводили на ультразвуковом аппарате Voluson e8 Expert, кардиотокографию проводили ежедневно аппаратом Sonicaid Team Cape.

Сравнительная оценка ряда клинико-лабораторных показателей проведена при поступлении беременной с преждевременным разрывом плодных оболочек в стационар (до проведения терапии) и в момент начала родовой деятельности.

Для выявления формирования и степени выраженности синдрома систем-

ного воспалительного ответа проводился мониторинг температурной реакции, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, лейкоцитарной формулы, белкового спектра крови.

Для реализации поставленной в работе цели, выявления возможности пролонгирования беременности при ПРПО, раннего выявления признаков системной воспалительной реакции проведена оценка содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) общепринятыми спектрофотометрическими методами исследования, а также количественное определение перекисей (OxyStat) на иммуноферментном анализаторе «Alfa Prime» фирмы Meredith Diagnostics (реактивы фирмы Bender Medsystems). Одновременно изучены общий антиоксидантный статус, активность супероксиддисмутазы (СОД) и церулоплазмينا с использованием соответственно реактивов «Bender Medsystems» (Австрия) и реактива «Sentinel» (Италия).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1. Статистически значимыми различия считали при уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

Как показали результаты комплексного обследования беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек, при поступлении пациенток в стационар (до проведения комплексной терапии) не было выявлено классических клинических симптомов развития синдрома системного воспалительного ответа. Тем не менее имелись определенные системные метаболические расстройства, в частности, выраженная диспротеинемия за счет гипоальбуминемии и возрастания уровня в крови $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -, β -глобулиновых фракций крови (табл. 1). Между тем уровень γ -глобулинов в крови не отличался от показателя группы контроля, что являлось интегративным показателем отсутствия неспецифической поликлональной стимуляции В-лимфоцитов при указанной форме патологии.

В то же время имело место возрастание содержания в крови белков острой фазы, в частности, С-реактивного белка и фибриногена (табл. 1).

В соответствии с данными литературы, формирование неспособности околоплодных оболочек может быть обусловлено развитием воспали-

тельного процесса в системе «мать—плацента—плод», характеризующегося типовым освобождением клеточных и гуморальных медиаторов альтерации с последующими нарушениями микроциркуляции, регионарного кровотока и системной гемодинамики, развитием гипоксического синдрома.

В свою очередь, эфферентным звеном деструкции мембран клеток, компонентов межклеточного вещества, образования модифицированных форм белковых и липидных компонентов плазмы крови, клеток и тканей является активация свободнорадикального окисления в связи с образованием активных форм кислорода в условиях гипоксии.

Вышеизложенное определило необходимость сравнительной оценки чувствительности традиционных критериев развития синдрома системного воспалительного ответа с интегративными показателями состояния процессов липопероксидации и антирадикальной защиты клеток при несостоятельности околоплодных оболочек в случаях осложнения гестации ПРПО.

Результаты проведенных нами исследований позволили выявить новую закономерность системных метаболических расстройств при беременности, осложненной родовым излитием околоплодных вод. Как оказалось, преждевременный разрыв околоплодных мембран возникает на фоне системной активации процессов липопероксидации, о чем свидетельствовало возрастание содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) и показателя суммарного окислительного статуса (табл. 2).

Состояние антиоксидантной системы крови обнаруживало параллелизм с активацией свободнорадикального окисления, на что указывало возрастание показателя общего антиоксидантного статуса (TAS), активация СОД и повышение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови (табл. 2).

Таким образом, несмотря на компенсаторную активацию антирадикальных механизмов защиты, имела место интенсификация образования продуктов липопероксидации, свидетельствующая о деградации липидных компонентов мембран клеток и межклеточного вещества в связи с относительной недостаточностью антиоксидантной системы крови. Одновременно имело место повышение уровня молекул средней массы, свидетельствующее

Таблица 1

Динамика показателей белкового спектра крови у беременных с преждевременным разрывом околоплодных мембран и пролонгацией беременности

Показатели	Группы наблюдения							
	Физиологически протекающая беременность		Пациентки с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар			Пациентки с дородовым излитием околоплодных вод в момент начала родовой деятельности		
	n	M ± m	n	M ± m	P	n	M ± m	P
Общий белок, г/л	40	70,4 ± 2,10	64	69,0 ± 2,42	p > 0,5	64	66,1 ± 2,10	p > 0,5 p ₁ > 0,5
Альбумины, %	40	61,4 ± 1,64	64	56,4 ± 1,21	p < 0,05	64	51,2 ± 1,80	p < 0,01 p ₁ < 0,05
α1-глобулины, %	40	4,8 ± 0,52	64	7,2 ± 0,62	p < 0,05	64	7,9 ± 0,54	p < 0,001 p ₁ > 0,5
α2-глобулины, %	40	6,6 ± 0,32	64	8,4 ± 0,41	p < 0,02	64	10,1 ± 0,90	p < 0,001 p ₁ > 0,5
β-глобулины, %	40	9,5 ± 0,92	64	12,4 ± 0,56	p < 0,05	64	15,9 ± 1,21	p < 0,02 p ₁ < 0,05
γ-глобулины, %	40	17,7 ± 0,82	64	15,6 ± 0,72	p > 0,5	64	14,9 ± 1,18	p > 0,5 p ₁ > 0,5
C-реактивный белок, нг/л	40	26,5 ± 2,10	64	37,4 ± 3,92	p < 0,05	64	78,4 ± 7,54	p < 0,001 p ₁ < 0,001
Фибриноген, г/л	40	3,5 ± 0,17	64	4,1 ± 0,15	p < 0,05	64	4,9 ± 0,26	p < 0,001 p ₁ < 0,05

Примечание. P рассчитано по отношению к показателям пациенток с физиологически протекающей беременностью; p₁ — по отношению к показателям пациенток с преждевременным разрывом околоплодных мембран при поступлении в стационар.

Таблица 2

Показатели OxyStat, содержания продуктов липопероксидации, молекул средней массы и активности антиоксидантной системы крови беременных с преждевременным разрывом околоплодных мембран и пролонгацией беременности

Исследуемые показатели	Группы наблюдения							
	Физиологически протекающая беременность		Группа беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар			Группа беременных с дородовым излитием околоплодных вод в момент начала родовой деятельности		
	n	M ± m	n	M ± m	P	n	M ± m	P
ДК, мкм/л	40	16,9 ± 1,44	64	29,9 ± 3,16	p < 0,001	64	39,1 ± 3,55	P < 0,001 p ₁ < 0,05
МДА, мкмоль/л	40	4,1 ± 0,40	64	7,8 ± 0,82	p < 0,001	64	9,1 ± 0,76	p < 0,001 p ₁ > 0,5
Показатели OxyStat, мкмоль/л	40	146,8 ± 15,14	64	598,6 ± 50,20	p < 0,001	64	854,7 ± 72,20	p < 0,001 p ₁ < 0,05
Общий антиоксидантный статус, моль/л	40	1,4 ± 0,13	64	2,2 ± 0,14	p < 0,02	64	2,1 ± 0,16	p < 0,05 p ₁ > 0,5
Активность СОД, ед/л	40	141,3 ± 14,10	64	209,9 ± 20,04	p < 0,02	64	201,7 ± 18,04	p < 0,02 p ₁ > 0,5
Содержание церулоплазмина, мг/мл	40	326,3 ± 30,15	64	589,8 ± 40,31	p < 0,001	64	566,9 ± 42,50	p < 0,001 p ₁ > 0,5
Уровень молекул средней массы, ед. опт. пл.	40	0,24 ± 0,021	64	0,42 ± 0,023	p < 0,001	64	0,56 ± 0,030	p < 0,001 p ₁ < 0,001

Примечание. P рассчитано по отношению к показателям группы женщин с физиологическим течением беременности; p₁ — рассчитано по отношению к показателям беременных с дородовым излитием околоплодных вод при поступлении в стационар.

шее о развитии выраженной аутоинтоксикации у обследованных пациенток (табл. 2).

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что формирование несостоятельности околоплодных оболочек в случаях преждевременного излития околоплодных вод возникает на фоне системных метаболических расстройств в виде развития диспро-

теинемии, повышения уровня в крови острофазных белков, промежуточных продуктов липопероксидации, нарастания эндогенной интоксикации на фоне относительной недостаточности механизмов антирадикальной защиты биомембран и межклеточного вещества.

Как указывалось выше, одной из задач данного исследования яви-

лось патогенетическое обоснование возможностей пролонгирования недоношенной беременности при ПРПО на основе мониторинга традиционных клинических и метаболических признаков синдрома системного воспалительного ответа и использованных нами показателей состояния процессов липопероксидации и антиоксидантной системы крови.

Для обеспечения возможности пролонгирования беременности пациенток с ПРПО госпитализировали в специализированные палаты, оборудованные бактерицидными лампами; проводилось исследование вагинального мазка на микрофлору каждые 2–3 дня, контроль количества и характера подтекающих вод, 3-часовая термометрия, оценка клеточного состава периферической крови и ее белкового спектра.

Всем пациенткам осуществлялась токолитическая терапия в течение 48–72 часов для проведения курса терапии глюкокортикоидами в целях профилактики респираторного дистресс-синдрома плода. Токолитическая терапия включала использование β_2 -адреномиметика — Гинипрала, который вводился внутривенно со скоростью 0,075 мкг/мин и с последующим энтеральным приемом в дозе 2–3 мг/сут. Одновременно назначали антибиотики для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений, наиболее часто использовали цефалоспорины III поколения (цефтриаксон в суточной дозе 2 г) в течение 5–7 дней.

Повторное комплексное клиничко-лабораторное обследование беременных с ПРПО позволило выявить определенную динамику системных метаболических расстройств в крови, характеризующуюся дальнейшим нарастанием уровня острофазных белков, аутоинтоксикации, усилением свободнорадикальной дегградации биомембран клеток на фоне относительной недостаточности антиоксидантной системы крови. В то же время еще более снижалось содержание альбуминов в крови при одновременном преобладании α_1 -, α_2 -глобулиновых фракций на фоне дальнейшего возрастания уровня β -глобулинов (табл. 1, 2).

Как известно, нарастание уровня острофазных белков при развитии синдрома системного воспалительного ответа обеспечивает ряд защитно-приспособительных реакций, направленных на инактивацию свободных радикалов, инфекционных патогенных агентов и регуляцию коагуляционного потенциала крови [5].

В то же время возрастание уровня острофазных белков в крови, прогрессирующая диспротеинемия свидетельствовали об усилении цитокинопосредованного влияния на функциональную активность гепатоцитов.

В процессе мониторинга комплекса клиничко-лабораторных показателей было обнаружено, что у наблюдаемых нами пациенток с ПРПО спустя 10–12 дней с момента начала излития вод отмечено прогрессирование системных метаболических сдвигов, свидетельствующих о развитии синдрома системного воспалительного ответа. Так, имела место дальнейшая активация процессов липопероксидации, достигающая максимума в период начала родовой деятельности у беременных с ПРПО, на что указывало нарастание уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и суммарного количества перекисей в крови беременных с ПРПО (табл. 2).

Показатели общего антиоксидантного статуса, активности СОД и содержание церулоплазмينا в крови оставались выше показателей группы контроля, как и в предыдущий период наблюдения (табл. 2).

Таким образом, проведенный нами мониторинг традиционных показателей синдрома системного воспалительного ответа и рекомендуемых нами критериев свободнорадикальной дестабилизации биосистем позволил дать объективную оценку общесоматического статуса матери и плода, свидетельствующую о необходимости завершения пролонгации беременности.

На фоне указанной терапии беременность у пациенток основной группы удалось пролонгировать в среднем на 10 дней ($10,8 \pm 2,4$ дня), что привело к спонтанному развитию родовой деятельности, которая завершилась преждевременными родами через естественные родовые пути. Две беременных (3,2%) в связи с наличием рубца на матке при вступлении в роды были родоразрешены путем операции кесарева сечения.

Аntenатальной и ранней неонатальной смертности у детей обследованных нами пациенток не было, послеродовой период у наблюдаемых пациенток протекал без осложнений.

Выводы

1. Адекватная комплексная терапия беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек, создание необходимых условий для профилактики инфицирования матери и плода, а также постоянный мониторинг показателей общесоматического статуса, традиционных критериев синдрома системного воспалительного ответа и рекомендуемых нами

показателей состояния процессов липопероксидации, аутоинтоксикации и антиоксидантной системы крови позволили пролонгировать беременность у пациенток с ПРПО на 10–12 дней без развития осложнений у матери и плода. Последнее способствовало повышению морфофункциональной зрелости недоношенных детей.

2. Одним из патогенетических факторов несостоятельности околоплодных оболочек и преждевременного излития вод является свободнорадикальная дестабилизация мембран клеток и межклеточного вещества, в качестве объективных критериев которой может быть использована оценка содержания в крови промежуточных продуктов липопероксидации (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) и активности антиоксидантной системы крови.
3. Патогенетически обоснованными критериями прекращения пролонгации беременности у данного контингента пациенток явились возрастание интенсивности свободнорадикальной дестабилизации мембран клеток, усиление процессов аутоинтоксикации на фоне относительной недостаточности механизмов антирадикальной защиты клеток и межклеточного вещества, прогрессирующая диспротеинемия. ■

Литература

1. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.
2. Максимович О. Н. Дородовое излитие околоплодных вод: причины, диагностика, ведение беременности и родов // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. Иркутск, 2006. № 3 (49). С. 207–212.
3. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. проф. А. Н. Стрижакова, А. И. Давыдова, Л. Д. Белоцерковцевой. М.: Медицина, 2000. 379 с.
4. Активация липопероксидации как ведущий патогенетический фактор развития типовых патологических процессов и заболеваний / Под ред. В. М. Попкова, Н. П. Чесноковой, М. Ю. Ледванова. Саратов: Изд-во СГМУ, 2012. 366 с.
5. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. Ч. 1. СПб: ЭЛБИ, 1999. 618 с.
6. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб: Изд-во Фолиант, 2008. 552 с.
7. Инфекционный процесс / Под ред. Н. П. Чесноковой, А. В. Михайлова. М.: Академия естествознания, 2006. 434 с.

ОТС анальгетики-антипиретики для приема внутрь: механизм действия и профиль безопасности

Ю. Б. Белоусов*, ¹, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

К. Г. Гуревич**, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Чаусова*, кандидат медицинских наук

* ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

** ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Резюме. Представлены литературные данные по изучению механизмов действия, побочных эффектов, лекарственных взаимодействий и практического применения анальгетиков-антипиретиков безрецептурного отпуска, таких как ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, метамизол, парацетамол.

Ключевые слова: анальгетики-антипиретики, препараты безрецептурного отпуска, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, метамизол натрия, парацетамол, циклооксигеназа.

Abstract. The article presents the literature data on the mechanisms of action, side effects, drug interactions and practical application of analgesic-antipyretics over-the-counter, such as acetylsalicylic acid, ibuprofen, metamizol, paracetamol.

Keywords: analgesics-antipyretics, over-the-counter drugs, acetylsalicylic acid, ibuprofen, metamizol sodium, paracetamol, cyclooxygenase.

Анальгетики-антипиретики (АА) являются одними из наиболее часто используемых препаратов в мире. Лидирующее место по продажам занимают препараты безрецептурного отпуска (ОТС-препараты, over-the-counter, ОТС-АА): ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, метамизол, парацетамол. Эти анальгетики используются для симптоматического лечения головной, зубной боли, дисменореи, снижения температуры и т. д.

Как терапевтический, так и побочные эффекты АА связаны с ингибированием ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты, циклооксигеназы (ЦОГ) [1]. В результате этого метаболизма под влиянием ЦОГ из арахидоновой кислоты образуются простагландины, а под влиянием другого фермента, липоксигеназы, — лейкотриены (рис.) [2]. Простагландины являются основными медиаторами воспаления, т. к. они [3]:

- сенсibiliзируют нервные окончания к действию других медиаторов воспаления (гистамину, брадикинину и др.);
- повышают проницаемость сосудов и вызывают вазодилатацию, что приводит к развитию местных сосудистых реакций;
- являются факторами хемотаксиса для ряда иммунокомпетентных клеток, что способствует формированию воспалительных экссудатов;



Рис. Схема метаболизма арахидоновой кислоты [13]. Ферменты, эффекты

- повышают чувствительность гипоталамического центра терморегуляции к пирогенному действию интерлейкина-1, что приводит к развитию лихорадочной реакции.

Простагландины не только вовлечены в процесс воспаления как одни из его медиаторов, но и играют важную роль в функционировании желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других жизненно важных органов и систем [4]. Ингибируя биосинтез простагландинов, АА не только приводят к уменьшению воспалительной или болевой реакции, но и к развитию побочных реакций со стороны указанных систем. Не так давно стали появляться сообщения еще об одном свойстве АА — их противоопухолевой активности [5]. Так, показано сниже-

ние риска развития карциномы прямой кишки и пищевода при регулярном длительном применении Аспирина [6, 7].

В настоящее время выделяют три изоформы ЦОГ — ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3. ЦОГ-1 является конститутивной, обладает функциональной активностью структурного фермента, постоянно присутствует в клетках, катализируя образование простагландинов, регулирующих физиологические функции в различных органах, например в слизистой оболочке желудка и бронхов, в почках. ЦОГ-2 является индуцируемой изоформой, поскольку она начинает функционировать и ее содержание увеличивается на фоне воспаления. Уровень ЦОГ-2 в нормальных условиях низкий и возрастает под влиянием цитокинов и других противовоспалительных агентов. Считается, что имен-

¹ Контактная информация:
belouspharma@mtu-net.ru

Таблица 1

Относительный риск развития побочных эффектов на АА [13]			
Препарат	Агранулоцитоз	Анафилаксия	Желудочно-кишечные кровотечения
Метамизол	16	3,6	1,6
Парацетамол	1,2	1,9	1,1
Ацетилсалициловая кислота	2,0	3,6	3,7
Ибупрофен	1,0	6,5	4,2

но ЦОГ-2 принимает участие в синтезе «провоспалительных» простагландинов, потенцирующих активность медиаторов воспаления, таких как гистамин, серотонин, брадикинин [8]. В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие АА обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а побочные реакции — ЦОГ-1. ЦОГ-3 функционирует в структурах ЦНС. Проведенные исследования показали, что активность этого фермента ингибируется жаропонижающими препаратами, такими как парацетамол, фенацетин, антипирин, анальгин. Таким образом, ингибирование ЦОГ-3 может представлять основной центральный механизм, с помощью которого эти препараты уменьшают боль и, возможно, лихорадку [9].

Разработанные селективные ингибиторы ЦОГ-2 имеют достоверно меньшие побочные эффекты, чем неселективные АА, однако они не относятся к препаратам безрецептурного отпуска. Принципиально иной механизм действия, чем у других ОТС-АА, имеет парацетамол, который уже в небольших дозах селективно ингибирует изоформу ЦОГ-3 в структурах ЦНС и не влияет на ЦОГ в периферических тканях, что выгодно отличает этот препарат от других АА по профилю терапевтической безопасности и побочным эффектам [10]. В частности, препарат не обладает ulcerогенным действием, не провоцирует развитие бронхоспазма, не дает антиагрегантного или токолитического действия, однако противовоспалительный эффект у него практически отсутствует.

Побочные эффекты АА

АА имеют ряд достоверно зарегистрированных побочных эффектов:

- ulcerогенный;
- гематотоксический;
- аллергический;
- синдром Рея;
- гепатотоксический;
- влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную системы.

Относительный риск развития побочных эффектов АА различен (табл. 1). Как следует из данных таблицы, наименьшим риском развития побочных эффектов обладает парацетамол. Метамизол наиболее часто вызывает развитие агрануло-

цитоза, что послужило поводом к запрету его использования в большинстве стран мира. Обычно у АА среди побочных эффектов первое место по частоте возникновения занимают язвы органов желудочно-кишечного тракта (в первую очередь желудка) и кровотечения из них. По данным гастроскопии частота изъязвления органов желудочно-кишечного тракта на прием АА может достигать 20% [12].

Развитие ulcerогенного эффекта АА связано с подавлением активности ЦОГ-2, локализованной в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. В результате снижается биосинтез простагландинов, что приводит к уменьшению продукции бикарбонатов и слизи и повышению секреции и обратной диффузии ионов водорода [14]. Наиболее часто эти побочные эффекты встречаются у пациентов групп риска:

- длительно принимающих АА или же большие дозы этих препаратов;
- имеющих в анамнезе язвенную болезнь;
- старше 60 лет;
- одновременно получающих глюкокортикоиды или антикоагулянты;
- инфицированных *H. pylori*;
- имеющих тяжелые сопутствующие заболевания (например, застойную сердечную недостаточность);
- злоупотребляющих алкоголем.

Разработанные быстрорастворимые или энтерорастворимые формы ацетилсалициловой кислоты должны были снизить частоту возникновения язв органов желудочно-кишечного тракта. Однако проведенные клинические испытания не выявили достоверного уменьшения частоты встречаемости данного побочного эффекта [15]. Вероятно, наблюдаемый результат связан с ингибированием ЦОГ слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта не только при местном действии АА, но при их персистенции в крови.

Самым тяжелым осложнением при применении ОТС-АА является гематотоксичность. Применение метамизола в 16 раз повышает риск развития агранулоцитоза. Поэтому в более чем 20 странах мира его использование запрещено. Однако до настоящего времени препарат используется в РФ. Вместе с тем существует мнение, что риск развития метамизол-

индуцированного агранулоцитоза преувеличен, а наиболее серьезным побочным эффектом указанного препарата является его кардиотоксическое действие [16].

Редким, но тяжелым побочным эффектом при применении ацетилсалициловой кислоты является синдром Рея. Он характеризуется тяжелой энцефалопатией и жировой дегенерацией печени. Обычно он возникает у детей (с пиком частоты встречаемости в 6 лет) после перенесенных вирусных инфекций [17]. При развитии синдрома Рея отмечается высокая летальность, которая может достигать 50%.

Влияние на сердечно-сосудистую систему

Многочисленными исследованиями было установлено, что кратковременное использование АА не представляет значительного риска развития артериальной гипертензии или роста сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых лиц. Тем не менее, применение всех АА, кроме парацетамола, достоверно повышает риск развития сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией и пожилых людей [18, 19].

Все ОТС-АА, кроме парацетамола, влияют на свертываемость крови, однако этот эффект варьируется. Аспирин более селективен по отношению к ЦОГ-1, чем к ЦОГ-2, поэтому в низких дозах он селективно ингибирует образование тромбксана A_2 , не влияя на биосинтез простагландина I_2 . Кроме того, в отличие от других АА, Аспирин более избирателен по отношению к тромбоцитарной ЦОГ-1. Его действие в малых дозах основано на селективном ингибировании синтеза тромбксана, что, соответственно, снижает агрегацию тромбоцитов. Благодаря этому свойству Аспирин достоверно снижает вероятность развития внезапной сердечной смерти, инфаркта миокарда и инсульта среди пациентов группы риска [20].

В отличие от Аспирина, другие «традиционные» АА ингибируют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, т. е. биосинтез как тромбксана A_2 , так и простагландина I_2 . Наличие влияния этих препаратов на профилактику тромбоза не установлено.

Блокируя биосинтез простагландинов в почках, все ОТС-АА, кроме парацетамола, влияют на водно-электролитный баланс и могут оказывать гипертензивное действие. Кроме того, из-за влияния на почечный биосинтез простагландинов резко возрастает вероятность взаимодействия АА с β -адреноблокаторами, диуретиками, ингибиторами АПФ и другими гипотензивными препаратами.

Влияние на дыхательную систему

Влияние на дыхательную систему АА наблюдается у лиц с т. н. аспириновым

Таблица 2

Взаимодействия ОТС-АА		
Препарат 1	Препарат 2	Результат взаимодействия
Парацетамол	Стимуляторы моторики ЖКТ	Повышение абсорбции парацетамола (усиление действия)
Другие ОТС-АА	β-адреноблокаторы	Антагонизм с гипотензивным действием
	Ингибиторы АПФ	
	Ингибиторы МАО обратимые	Усиление действия НПВС
	Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия
	Хинолоны и фторхинолоны	Возможно повышение риска судорог
	Алендроновая кислота	Возможно усиление побочных эффектов НПВС на ЖКТ
	Глюкокортикоиды	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и язвообразования
	Мифепристон	НПВС не рекомендуется принимать ранее 8–12 суток после отмены мифепристона
	Диуретики	Повышение риска нефротоксичности НПВС
	Циклоспорин	
	Калийсберегающие диуретики	Возможно повышение риска гиперкалиемии
	Литий	Возможно снижение экскреции лития (риск токсичности)
	Баклофен	Возможно снижение экскреции баклофена (риск токсичности)
	НПВС	Избегать одновременного применения двух НПВС и более (усиливаются побочные эффекты)
	Ритонавир	Возможно повышение плазменных концентраций НПВС
	Сульфаниламочевин производные	Возможно усиление действия сульфаниламочевин
Ацетилсалициловая кислота	Метотрексат	Возможно снижение экскреции метотрексата
	Фенитоин	Возможно усиление действия фенитоина
	Сердечные гликозиды	НПВС могут обострять сердечную недостаточность, снижать клубочковую фильтрацию и повышать плазменные концентрации сердечных гликозидов
	Антикоагулянты	Повышение риска кровотечения
	Глюкокортикоиды	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и язв
	Мифепристон	Не рекомендовано применение ацетилсалициловой кислоты в течение 8–12 суток после отмены мифепристона
	Ацетазоламид	Снижение экскреции ацетазоламида (повышение токсичности)
	Спинолактон	Антагонизм с диуретическим действием
	Анальгетики	Усиление побочных эффектов. Избегать сочетания
	Антациды	Повышение экскреции ацетилсалициловой кислоты в щелочной моче
	Метоклопрамид	Усиление действия ацетилсалициловой кислоты (ускорение абсорбции)
	Метотрексат	Снижение экскреции и повышение токсичности метотрексата
Ибупрофен	Сульфипиразон	Ослабление действия сульфипиразона
	Вальпроаты	Усиление действия вальпроатов
	Фенитоин	Усиление действия фенитоина
	Моклобемид	Усиление действия ибупрофена
	Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия
Метамизол	Литий	Снижение экскреции лития (риск токсичности)
	Баклофен	Снижение экскреции баклофена (риск токсичности)
	Метотрексат	Снижение экскреции метотрексата
	Барбитураты	Усиление эффектов метамизола
	Кофеин	
	H ₂ -блокаторы	
	Кодеин	
	Анаприлин	
	Сарколизин	Повышение гематотоксических эффектов метамизола
	Мерказолил	
	Алкоголь	Потенцирование эффекта алкоголя
	Пероральные гипогликемические средства	Усиление гипогликемического действия
	Циклоспорины	Снижение концентрации циклоспоринов в плазме крови

вариантом бронхиальной астмы [21]. Патогенез заболевания связан с ингибированием ЦОГ-2 бронхов под влиянием всех ОТС-АА, кроме парацетамола. В результате повышается биосинтез лейкотриенов, вызывающих развитие приступов экспираторного диспноэ. Данный эффект наиболее выражен у ацетилсалициловой кислоты.

Заболевание характеризуется триадой признаков:

- полипозный риносинусит;
- приступы удушья;
- непереносимость нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Аспириновая астма может сочетаться с атопической, но может протекать и изолированно. Чаще данное заболевание встреча-

ется в возрасте 30–50 лет. Женщины болеют чаще мужчин. Частота встречаемости аспириновой астмы может достигать 40% заболеваний бронхиальной астмой.

Побочные реакции со стороны кожных покровов

Нестероидные противовоспалительные средства способны вызывать или усиливать псориаз. При этом нет четкой связи

между применением Аспирина и возникновением псориаза и псориатического артрита. Однако длительное применение парацетамола и других АА (за исключением Аспирина) может повысить риск развития псориаза и псориатического артрита [22].

Кроме того, нередко негативные реакции при применении АА в виде крапивницы/отека Квинке, хотя на парацетамол указанные реакции встречаются довольно редко [23].

Применение АА во время беременности

Классические неселективные ингибиторы ЦОГ, включая Аспирин, не увеличивают риск врожденных пороков развития в организме человека. Однако применение их во второй половине беременности может повлиять на беременность и плод в связи с тем, что ингибиторы простагландинов оказывают сосудистые эффекты, в частности, могут вызвать сужение у плода ductus arteriosus и снижение почечного кровотока. Поэтому лечение ингибиторами ЦОГ необходимо прекращать на 32-й неделе беременности. Способность АА тормозить овуляцию и индуцировать выкидыш все еще находится в стадии обсуждения [24].

Наиболее безопасным анальгетиком для беременных является парацетамол [23].

По сравнению с другими АА парацетамол имеет наиболее широкий диапазон терапевтической безопасности и наименьшее число побочных эффектов. Он не вызывает язвобразования, не обладает токолитическим действием, не влияет на сердечно-сосудистую систему, не угнетает костно-мозговое кроветворение, не вызывает развитие бронхоспазма, хорошо переносится во время беременности, аллергические реакции возникают редко [23]. Однако у парацетамола есть побочное действие, не характерное для других АА. Это гепатотоксический эффект, возникающий при передозировке препарата, связанный с тем, что он не успевает связываться с глюкуроновой кислотой [25].

Из-за наиболее широкого профиля терапевтической безопасности парацетамола именно он является препаратом первого выбора при лечении лихорадочных состояний у детей. Его назначают в разовой дозе 10–15 мг/кг и суточной — до 60 мг/кг [26].

Взаимодействия ОТС-АА

В целом для ОТС-АА обычно характерно наличие небольшого количества лекарственных взаимодействий (табл. 2). Наименьшим числом лекарственных взаимодействий характеризуется парацетамол, наибольшим — ацетилсалициловая кислота. Основные ее взаимодействия связаны с изменением pH мочи, что приводит к нарушению элиминации многих лекарственных препаратов.

Используемые дозировки, алгоритм выбора препаратов

Как следует из приведенных в статье данных, в качестве препарата первого выбора в качестве жаропонижающего ОТС-НПВС может рассматриваться парацетамол, т. к. данный препарат с меньшей вероятностью вызывает побочные эффекты, чем другие препараты данной группы, что связано с особенностями его механизма действия (избирательное ингибирование ЦОГ в ЦНС). Кроме того, препарат имеет наименьшее число лекарственных взаимодействий и может использоваться даже в детском возрасте.

В последние годы произошел пересмотр обычно применяемых доз парацетамола. Традиционно у взрослых препарат назначается в дозе 500–650 мг на 1 прием 3–4 раза в сутки. Однако недавно появилось сообщение о результатах исследования, проведенного на 500 пациентах. Было показано, что разовая доза препарата в 1 г эффективнее, чем 650 мг. При этом при назначении препарата 4 раза в сутки частота встречаемости побочных эффектов была одинаковой [27]. Таким образом, может быть рекомендована следующая схема приема парацетамола: 1 г на прием, 4 приема в сутки.

При неэффективности применения парацетамола или его непереносимости следующим препаратом выбора среди ОТС-АА является ибупрофен [28]. Во многих исследованиях показано, что безопасность и эффективность ибупрофена сравнима с таковой у более новых АА (коксибов), особенно при длительном применении (более 6 месяцев). Кроме того, при боли легкой и умеренной тяжести ибупрофен часто был эффективнее парацетамола и как анальгетик, и как антипиретик [29]. Обычно у взрослых препарат применяется в дозе по 400–600 мг 3–4 раза в сутки.

При неэффективности или непереносимости ибупрофена перорально назначают ацетилсалициловую кислоту или метамизол в дозе 500–1000 мг 2–3 раза в день или 250–500 мг 2–3 раза в день соответственно. ■

Литература

1. *Lipsky L. P., Abramson S. B., Crofford L. et al.* The classification of cyclooxygenase inhibitors // *J Rheumatol.* 1998; 25: 2298–2303.
2. *Vane J. R.* Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs // *Nature New Biol.* 1971; 231: 232–235.
3. *Weissmann G.* Prostaglandins as modulators rather than mediators of inflammation // *J. Lipid Med.* 1993; 6: 275–286.
4. *DuBois R. N., Abramson S. B., Crofford L. et al.* Cyclooxygenase in biology and disease // *FASEB J.* 1998; 12: 1063–1073.
5. *Suthar S. K., Sharma N., Lee H. B., Nongalleima K., Sharma M.* Novel dual inhibitors of nuclear factor- κ B (NF- κ B) and cyclooxygenase-2 (COX 2):

- synthesis, in vitro anticancer activity and stability studies of lantadene-non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) conjugates // *Curr Top Med Chem.* 2014; 14 (8): 991–10–04.
6. *Li P., Cheng R., Zhang S.* Aspirin and esophageal squamous cell carcinoma: bedside to bench // *Chin Med J (Engl).* 2014; 127 (7): 1365–1369.
 7. *Schrör K., Rauch B.* Aspirin in primary and secondary prevention of colorectal carcinomas // *Med Monatsschr Pharm.* 2013, Nov; 36 (11): 411–421.
 8. *Стуров Н. В., Кузнецов В. И.* Клинико-фармакологическая характеристика НПВС для врача общей практики // *Земский Врач.* 2011. № 1. С. 11–14.
 9. *Chandrasekharan N. V., Dai H., Roos K. L., Evanson N. K., Tomsik J., Elton T. S., Simmons D. L.* COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002, Oct 15; 99 (21): 13926–13931. Epub. 2002, Sep 19.
 10. *Горчакова Н. А., Гудивок Я. С., Гунина Л. М. и др.* Фармакология спорта. К.: Олимп. л-ра. 2010. 640 с.
 11. *Rainsford K., Willis C.* Relationship of gastric mucosal damage induced in pigs by antiinflammatory drugs to their effects on prostaglandin production // *Dig. Dis. Sci.* 1982; 27: 624–635.
 12. *Roth S. H., Bennett R. E.* Non steroidal anti-inflammatory drug gastropathy: recognition and response // *Arch Int Med.* 1987; 147: 2093–2100.
 13. *Martinez C., Weidman E.* 11 th Int Conf Pharmacoevid. 1995.
 14. *Rainsford K., Willis C.* Relationship of gastric mucosal damage induced in pigs by antiinflammatory drugs to their effects on prostaglandin production // *Dig. Dis. Sci.* 1982; 27: 624–635.
 15. *Кукес В. Г., Сычев Д. А.* Клиническая фармакология ненаркотических анальгетиков // *Клин. фармакол. тер.* 2002. № 5. С. 1–5.
 16. *Jasiecka A., Maślanka T., Jaroszewski J. J.* Pharmacological characteristics of metamizole // *Pol J Vet Sci.* 2014; 17 (1): 207–214.
 17. *Weissmann G.* Aspirin // *Sci. Am.* 1991; 264: 84–90.
 18. *Page J., Henry D.* Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem // *Arch Int Med.* 2000; 160: 777–784.
 19. *Khatchadourian Z. D., Moreno-Hay I., de Leeuw R.* Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antihypertensives: how do they relate? // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014, Jun; 117 (6): 697–703.
 20. *Antiplatelet Trialists' Collaboration:* Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment // *Br Med J.* 1988; 296: 320–331.
 21. *Kowalski M. L., Makowska J. S.* Аспирин-зависимые заболевания органов дыхания. Современные подходы к диагностике и лечению // *Allergy Clin. Immunol. Int. J. World Allergy Org. Russ. Ed.* 2007. V. 2. № 1. P. 12–22.
 22. *Wu S., Han J., Qureshi A. A.* Use of Aspirin, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, and Acetaminophen (Paracetamol), and Risk of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Cohort Study // *Acta Derm Venereol.* 2014, Apr 2. doi: 10.2340/00015555–1855.
 23. *Graham G. G., Scott K. F., Day R. O.* Tolerability of paracetamol // *Drug Saf.* 2005; 28 (3): 227–240.
 24. *Ostensen M. E., Skomsvoll J. F.* Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy // *Expert Opin Pharmacother.* 2004, Mar; 5 (3): 571–580.
 25. *Keith G.* Hepatotoxicity of nonnarcotic analgesics // *Amer. J. Med.* 1998, 1 C, 13 S-19 S.
 26. *WHO.* Pharmaceutical Newsletter, 1999, 5–6.
 27. *McQuay H. J., Edwards J. E., Moore R. A.* // *Am J Ther.* 2000; 9: 179–187.
 28. *Протокол № 4 МЗ РФ от 9.10.2000.*
 29. *Rainsford K. D.* Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety // *Inflammopharmacol.* 2009.

Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению

Е. Б. Рудакова*, доктор медицинских наук, профессор

П. В. Давыдов**, ¹

В. В. Давыдов***

* ФГБУ НЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, Москва

** ГБОУ ВПО ОмГМА МЗ РФ, Омск

*** ЗАО МЦСМ «Евромед», Омск

Резюме. Разработан новый алгоритм диагностики внутриматочной патологии, который сравнили с традиционным общепризнанным алгоритмом. Для проведения анализа были обследовано 103 пациентки, принимающие участие в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, внутриматочная патология, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии.

Abstract. New algorithm of diagnosis of endometrial pathology is developed and compared it to the traditional conventional algorithm. For carrying out the analysis 103 women of the auxiliary reproductive technologies sharing in programs were examined.

Keywords: infertility, intrauterine pathology, extracorporal fertilization, auxiliary reproductive technologies.

Бесплодие одна из актуальных проблем современного общества. Частота бесплодия в разных регионах России колеблется от 8% до 19% [1, 2]. В этой связи вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) привлекают к себе повышенный интерес специалистов. В России доля циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в 2012 году составила 35% от всех циклов ВРТ (РАРЧ, 2012). Частота наступления беременности в программе ЭКО в России в среднем составляет 38,5% (РАРЧ, 2012). Более 60% дорогостоящих процедур оказываются неудачными, что делает повышение эффективности ЭКО одной из главных проблем в развитии вспомогательных репродуктивных технологий.

Внутриматочная патология является одной из причин женского бесплодия. В 54% случаев женское бесплодие сопровождается патологическими изменениями в матке, при этом нарушения функции эндометрия диагностируются у 41% женщин [3]. По этой причине при обследовании пациенток с бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности важна оценка состояния полости матки и эндометрия [4–6].

У пациенток с неудачей ЭКО патология эндометрия встречается в 77,5% случаев [7], из всего вышесказанного можно сделать выводы, что одним из значимых факторов, снижающих эффективность процедуры ЭКО, может быть внутриматочная патология. Следовательно, ее эффективное диагностирование — один из главных путей повышения эффективности ЭКО. В настоящее время «золотым стандартом» в диагностике внутриматочной патологии является гистероскопия (ГСК) [8, 9]. По специфичности, чувствительности и диагностической точности гистеросальпингосонография (ГССГ) почти не уступает гистероскопии, а по ряду факторов (неинвазивность, низкий риск восходящего инфицирования, экономическая доступность, удобство применения) и превосходит ее [10–12].

Обширное, зачастую неоправданное применение большого количества диагностических методов, из которых множество недостаточно точных, может доставить пациенткам дискомфорт и даже вред, привести к чрезмерным финансовым затратам [13]. Инвазивные методы исследования, такие как гистероскопия, гистерорезектоскопия, раздельное диагностическое выскабливание (РДВ), не лишены ряда побочных явлений и возможных серьезных осложнений. Они являются факторами риска развития хронического эндо-

метрита, а травматизация эндометрия при оперативном вмешательстве может привести к нарушению его рецептивного аппарата [14, 15]. До 50% диагностических исследований в медицине являются необязательными для постановки правильного диагноза [5, 13]. В нашем исследовании мы поставили перед собой задачу разработать оптимальный алгоритм обследования пациенток с бесплодием, готовящихся в программы ЭКО и переноса эмбриона (ПЭ).

Целью настоящего исследования была оптимизации методики подготовки пациенток к процедуре ЭКО путем определения наиболее эффективного сочетания методов диагностики внутриматочной патологии.

Материалы и методы исследования

Мы проводили сравнение нового разработанного нами алгоритма диагностики и традиционного общепризнанного алгоритма диагностики внутриматочной патологии.

Проведен анализ результатов комплексного клинко-инструментального обследования 103 женщин, принимающих участие в программах ВРТ Омского центра репродуктивной медицины в возрасте от 21 лет до 41 года, средний возраст $31,4 \pm 4$ года. Все женщины ранее безуспешно лечились от бесплодия.

Распределение пациенток по возрасту отражено в табл. 1.

¹ Контактная информация:
rosmarus@rambler.ru

Таблица 1

Возрастной состав группы пациенток 3-го этапа исследования

Количество пациенток	Возраст, лет		
	21–30	31–35	36–40
Основная группа	19	25	7
Группа сравнения	18	26	8

Таблица 2

Репродуктивная функция пациентов основной группы и группы сравнения

Репродуктивная функция	Основная группа (n = 51)	Группа сравнения (n = 52)
Беременности в анамнезе отсутствуют	27	28
Роды в анамнезе	16	14
Медицинские аборт	19	18
Спонтанные аборт	8	11

Таблица 3

Структура внутриматочной патологии у основной группы пациенток

Количество пациенток	Всего	%
Основная группа	51	100,0
Нет внутриматочной патологии	15	29,4
Есть внутриматочная патология	36	70,6
Хронический эндометрит	23	63,9
Синехии	2	8,3
Субмукозная миома матки при обследовании	3	8,3
Полип эндометрия	11	30,6
Гиперплазия эндометрия	9	25,0
Аденомиоз	8	22,2

Средний возраст пациенток $33,95 \pm 2,18$ года в первой группе и $32,16 \pm 3,02$ года — во второй ($p = 0,25$), раз-

личия в возрастном составе пациентов не являются статистически значимыми. Средний возраст начала менструации

в основной группе больных составил $13,17 \pm 0,4$ года, в группе сравнения — $13,14 \pm 0,37$ года ($p = 0,8$). Разница не является статистически достоверной. Средняя длительность менструального цикла составила в основной группе $29,9 \pm 2,9$ дня, в группе сравнения — $29,2 \pm 1,55$ ($p = 0,6$), разница также не является статистически достоверной. Средняя длительность менструации в исследуемых группах составила — $4,67 \pm 0,97$ дня — в основной группе и $4,92 \pm 0,61$ дня ($p = 0,7$). Разница не является статистически достоверной. Среднее количество родов в основной группе составило $0,7 \pm 0,3$, а в группе сравнения — $0,8 \pm 0,3$ ($p = 0,6$), что не является статистически достоверной разницей; среднее количество медицинских абортов — $0,8 \pm 0,4$ в основной группе и $1,2 \pm 0,9$ ($p = 0,5$), что также не является статистически достоверной разницей; среднее количество спонтанных абортов — $0,4 \pm 0,3$ в основной группе и $0,5 \pm 0,42$ ($p = 0,5$). Разница по количеству спонтанных абортов также не является статистически достоверной.

Репродуктивная функция женщин исследуемых групп отражена в табл. 2.

Таким образом, группы исследования были схожи по количеству пациентов, возрасту, характеру менструальной и репродуктивной функции.

Пятидесяти одной пациентке основной группы проводилось обследо-

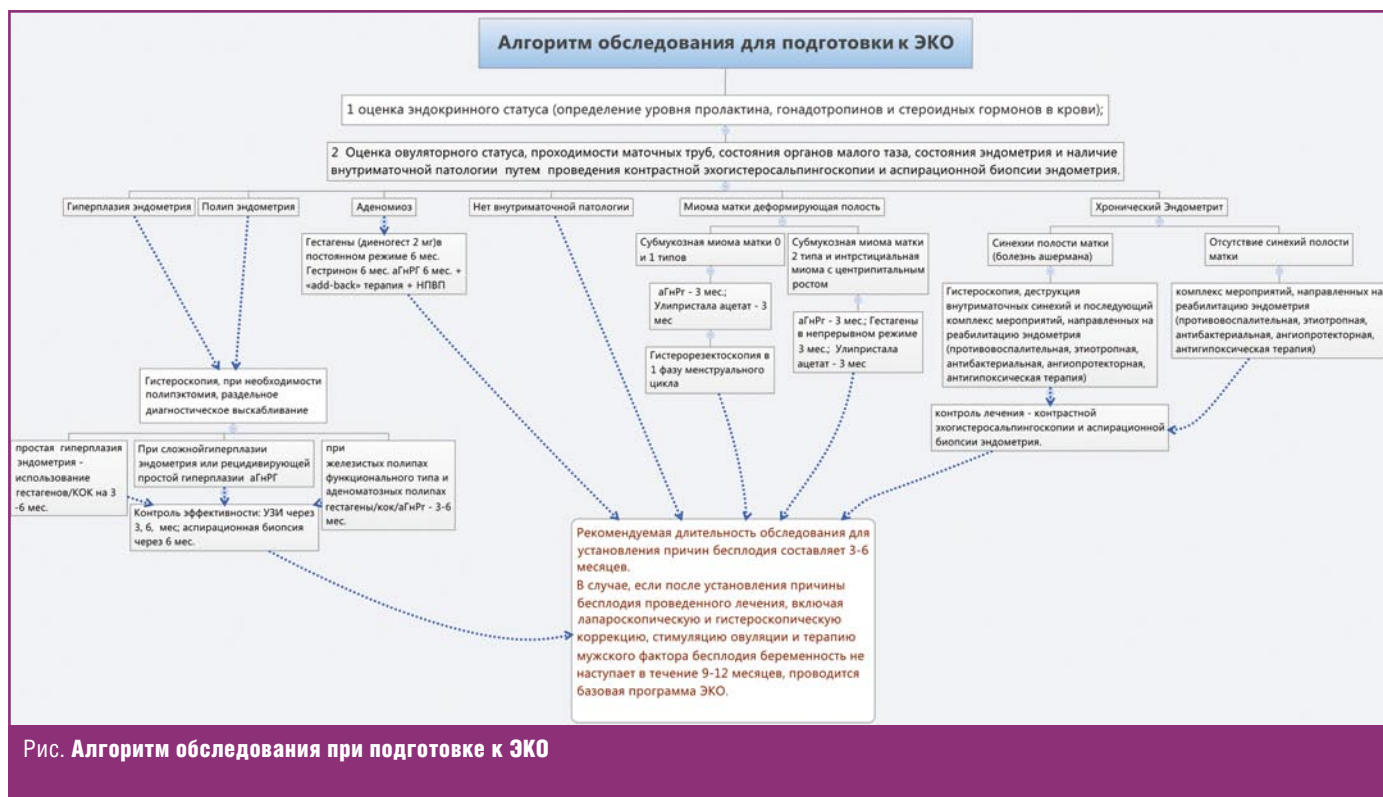


Рис. Алгоритм обследования при подготовке к ЭКО

Таблица 4

Структура внутриматочной патологии у контрольной группы пациентов

Количество пациенток	Всего	%
Основная группа	52	100,0
Нет внутриматочной патологии	19	36,5
Есть внутриматочная патология	33	63,5
Хронический эндометрит	24	66,7
Синехии	2	5,6
Субмукозная миома матки при обследовании	1	2,8
Полип эндометрия	10	27,8
Гиперплазия эндометрия	8	22,2
Аденомиоз	5	13,9

Таблица 5

Стоимость диагностических исследований

Исследование	Стоимость, руб
Пайпель-биопсия эндометрия (со стоимостью цитологического исследования)	1320
Гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием с гистологическим исследованием	5680
Лечебная гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием с гистологическим исследованием	6730
Гистерорезектоскопия	11000
ГССГ-гистеросальпингосонография (УЗИ; гинекология)	2870
УЗИ гинекологическое (трансвагинальное)	810

ние по новому, разработанному нами алгоритму (рис.), включающему современный метод диагностики ГССГ как скрининг выявления внутриматочной патологии. Схемы лечения выявленной патологии стандартны и не противоречат рекомендациям национального руководства по гинекологии.

Контрольной группе из 52 пациенток проведено обследование по традиционному алгоритму, где ГССГ использовалась только при подозрении на непроходимость маточных труб в 15% (n = 8) случаев.

Всем пациенткам основной группы проводилось стандартное клиническое обследование и комплекс инструментального обследования по общепринятым стандартам.

1. ГССГ с использованием цветовой доплерографии.
2. Пайпель-биопсия эндометрия с последующим гистологическим, бактериологическим исследованием.

ГСК или гистерорезектоскопию + РДВ с последующим гистологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим исследованием соскоба эндометрия и цервикального канала проводили только по показаниям после скрининга ГССГ и пайпель-биопсии.

Показаниями для инвазивных методов исследования послужили подозрения на синехии в полости матки, гиперплазию эндометрия, полип эндо-

метрия, субмукозную миому матки 0-го и 1-го типа.

Результаты и их обсуждение

В основной группе пациенток внутриматочная патология встречалась в 70% (n = 36) случаев, из которых 34% (n = 13) женщин с положительными попытками ЭКО и ПЭ. Эффективность методов ВРТ у пациенток из той же группы без внутриматочной патологии на 5% выше и составляет 40% (n = 6), в общей сложности эффективность ЭКО и ПЭ для основной группы составила 37% (n = 19).

Структура внутриматочной патологии, выявленной при обследовании предложенным диагностическим алгоритмом основной группы, представлена в табл. 3.

Частота встречаемости внутриматочной патологии в основной группе пациенток распределилась следующим образом. Хронический эндометрит занимает первое место у исследуемой группы женщин и обнаружен у 23 пациенток (64% от всех случаев внутриматочной патологии), из них только у 2 пациенток выявлены синехии полости матки. Второе место в структуре внутриматочной патологии занимают полипы эндометрия, которые были выявлены при обследовании у 11 (30%) женщин. Гиперплазия эндометрия выявлена у 9 пациенток. Аденомиоз выявлен у 8 пациенток. Субмукозная миома матки встречалась в 3 случаях.

Инвазивные методы диагностики (у 21 пациентки ГСК с биопсией эндометрия или РДВ полости матки и в 5 случаях гистерорезектоскопии) были проведены в 26 случаях (51%) из 51, из которых в 24 случаях подтвердился предварительный диагноз, поставленный при обследовании неинвазивными методами.

Структура внутриматочной патологии у контрольной группы пациентов практически не отличалась от группы сравнения за исключением более низкой выявляемости аденомиоза и была диагностирована у 33 пациенток (69%). Эти данные представлены в табл. 4.

Эффективность ЭКО и ПЭ для контрольной группы составила 30,8% (n = 16), для пациенток без внутриматочной патологии 31% (n = 6).

Практически всем пациенткам контрольной группы проводились инвазивные методы исследования (ГСК с РДВ полости матки) — 49 случаев (94%) из 52, показаниями для них послужили подозрения на внутриматочную патологию, выявленные при трансвагинальном ультразвуковом исследовании и гистеросальпингографии (гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, признаки хронического эндометрита, синехии полости матки, аденомиоз, субмукозная миома матки).

Количество инвазивных методов исследования, выполненных в кон-

трольной группе, на 44% больше, чем в основной группе, и по статистическому методу четырехпольной таблицы χ^2 выявлены достоверные различия $p < 0,005$, а $\chi^2 = 3,9$, которые свидетельствуют о более редком применении неинвазивных методов исследования в новом алгоритме обследования.

Исследование экономической эффективности нашего диагностического алгоритма и традиционных подходов к ведению пациенток, готовящихся к программам ЭКО, относительно применения инвазивных методов исследования

Мы исследовали стоимость обследования основной и контрольной групп. И по результатам полученного исследования было выявлено, что если пациентка обследуется по предложенному нами алгоритму, то она экономит в среднем до 2000 рублей. Для этого на каждую пациентку заводили так называемую экономическую карту, в которой отмечали ее затраты на обследование.

Стоимость инструментального и морфологического обследования для выявления внутриматочной патологии и хирургического лечения представлена ниже в табл. 5.

В основной группе пациенток скрининговым методом диагностики внутриматочной патологии являлись ГССГ и пайпель-биопсия эндометрия, которые проводились всем пациенткам. Общая стоимость этих исследований для одной пациентки составила 3190 руб. и для всей группы 162 690 руб. После проведения первичного скрининга в основной группе пациенток потребовалось сделать 19 лечебных гистероскопий и 1 гистерорезектоскопию, на что потрачено 138 870 руб.

В итоге в основной группе потрачено 301 560 руб. Средняя стоимость инструментального и морфологического обследования для выявления внутриматочной патологии и ее хирургического лечения для одной пациентки 5913 руб.

В контрольной группе скрининговым методом диагностики внутриматочной патологии являлись УЗИ гинекологическое и гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием. Общая стоимость этих исследований для одной пациентки 7540 руб. И для всей группы 392 080 руб. Также 1 пациентке потребовалось провести гисте-

резектоскопию по поводу субмукозной миомы 2-го типа стоимостью 11 000 руб. и 5 пациенткам провести ГССГ стоимостью 2870 руб. за процедуру. В итоге в контрольной группе потрачено 417 430 рублей. Средняя стоимость инструментального и морфологического обследования для выявления внутриматочной патологии и ее хирургического лечения для одной пациентки контрольной группы составила 8027 руб., что на 2060 руб., или 25%, больше, чем в контрольной группе.

Обследуя пациенток с помощью нового диагностического алгоритма, удалось не только уменьшить количество проводимых дорогостоящих, инвазивных диагностических процедур почти в 2 раза и тем самым снизить стоимость диагностики внутриматочной патологии на 25%, но и повысить эффективность проводимых программ ВРТ в 1,21 раза.

Выводы

1. Оптимизация диагностических алгоритмов для внутриматочной патологии должна быть направлена на более щадящие методы исследования и ограничивать показания для применения инвазивных методов исследования.
2. В качестве скринингового исследования контрастную ГССГ нужно проводить у всех пациенток, вступающих в программы ВРТ, с последующим дифференцированным подходом к инвазивным исследованиям.
3. Качественная диагностика патологии полости матки с применением преимущественно неинвазивных методов диагностики, а именно контрастной ГССГ, обеспечит повышение числа положительных результатов выполнения программы ЭКО, что даст возможность повысить ее экономическую эффективность.
4. Новый дифференциальный подход к диагностике внутриматочной патологии не снижает своей специфичности и чувствительности по сравнению с золотым стандартом, а экономическая эффективность предложенного алгоритма по сравнению с стандартным выше на 25%. ■

Литература

1. Кулаков В. И., Манухин И. Б., Савельева Г. М. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 890–897.
2. Кулаков В. И. Репродуктивное здоровье населения России // Consilium medicum. 2007. № 2. С. 26.

3. Бурлеев В. А., Кузмичев Л. Н., Щетинина Н. С. и др. Состояние молекулярного имплантационного окна: роль в исходах ЭКО (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2009. № 6. С. 24–27.
4. Кулаков В. И., Шуришалина А. В. Хронический эндометрит // Гинекология: журнал для практикующих врачей. Т. 11. 2005.
5. Агаджанян А. Г. Диагностика внутриматочной патологии в условиях поликлиники // Журнал Российского общества акушер.-гинекологов. 2006. № 3. С. 3–5.
6. Здановский В. М., Буравченко Н. В. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 4. С. 39–42. Корсаков В. С. Экстракорпоральное оплодотворение в терапии бесплодия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.01/НИИ АГ им. Д. О. Отта РАМН. СПб., 1999. 31 с.
7. Корсаков В. С., Каменецкий Б. А., Михайлов А. Б. Значимость толщины и ультразвуковой структуры эндометрия в программе ЭКО // Пробл. репродукции. 2001. Т. 7, № 3. С. 36–39.
8. Борцовдзе Ш. Н., Джигладзе Т. А., Ищенко А. И. Значение офисной гистероскопии в диагностике маточного фактора бесплодия и лечении таких больных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 5. С. 53–56.
9. Копылова Т. П. Гистероскопия как этап подготовки к программе ЭКО: необходимость, целесообразность // Репродуктивная медицина: научно-практический журнал Казахской Ассоциации репродуктивной медицины. 2011. № 1. С. 1921.
10. Махотин А. А., Курганов С. А., Махотина Н. Е. Возможности эхопозитивного контрастирования при ультразвуковой диагностике изменений миометрия // Мед. визуализация. 2006. № 5. С. 95–104.
11. Долгова Е. М. Способы контрастного ультразвукового исследования репродуктивной системы женщины // Вестн. Новосиб. гос. ун-та. Сер.: Биология, клин. медицина. 2009. Т. 7. Вып. 2. С. 26–33.
12. Шевела А. И., Курганов С. А., Махотина Н. Е. и др. Новый способ контрастной гистеросальпингосонографии в комплексном исследовании репродуктивной системы женщины // Успехи современного естествознания. 2006. № 10. С. 49.
13. Шестакова И. Г. Реабилитация эндометрия после потери беременности // Гинекология. 2009. № 4. С. 55–57.
14. Кострова. Е. В. Рецепторный статус эндометрия у женщин с различными формами бесплодия: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2007. 23 с.
15. Рудакова Е. Б., Бесман И. В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности // Лечащий Врач. 2010. № 3. С. 46–49.

ВИЧ-инфекция и экстракорпоральное оплодотворение: проблема и пути решения

В. Н. Кузьмин*,¹, доктор медицинских наук, профессор

М. А. Машина**

*ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

**ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрены возможности применения современных репродуктивных технологий у ВИЧ-инфицированных пациентов, методы сведения к минимуму риска передачи ВИЧ партнеру и ребенку.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, репродуктивные технологии, зачатие, искусственное оплодотворение.

Abstract. Possibilities of application of modern reproductive technologies in HIV-infected patients were considered, as well as methods of minimization of the risk of HIV transmission to the partner or the child.

Keywords: HIV-infection, reproductive technologies, conception, in vitro fertilization

Развитие современных репродуктивных технологий в наше время расширяет возможности применения различных методов лечения бесплодия у женщин при различных заболеваниях. При выполнении этих современных методов, наряду с проблемами гормонального, генетического уровня, встают вопросы возможности выполнения процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у женщин с различными инфекционными заболеваниями. С 1996 г. совершенствование методов антиретровирусной терапии привело к значительному увеличению продолжительности и улучшению качества жизни людей, живущих с ВИЧ (вирусом иммунодефицита человека)/СПИДом, по крайней мере, в странах, где широко доступна высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). На сегодняшний день ВИЧ-инфекцию можно считать хронической, однако поддающейся лечению болезнью. Такой пересмотр взглядов на это заболевание подарили многим ВИЧ-инфицированным, женщинам и мужчинам, надежду жить полноценной жизнью, включая возможность составления таких планов на будущее, об исполнении которых они не могли раньше даже мечтать. Сюда относится и возможность планирования семьи. В настоящее время можно свести к минимуму риск заражения неинфицированного партнера в дискордантных парах и риск рождения инфицированного ребенка. Успехи, достигнутые в сфере снижения риска внутриутробной передачи ВИЧ, способствовали укреплению положительного отношения к плановой беременности у серопозитивных женщин. Во многих европейских странах уже преодолены этические и юридические разногласия по данному вопросу. Пара, в которой хотя бы один из партнеров ВИЧ-инфицирован, теоретически может реализовать свое желание иметь детей разными способами, от зачатия ребенка при незащищенном половом акте до использования различных методов искусственного оплодотворения, инсеминации донорской спермой или усыновления. Как правило, семейную пару стараются отговорить от проведения незащищенного полового акта, поскольку важнее всего профилактика заражения неинфицированного партнера и будущего ребенка. Вероятность передачи ВИЧ при каждом незащищенном гете-

росексуальном половом акте составляет 1/1000 (от мужчины к женщине) либо меньше 1/1000 (от женщины к мужчине). Такие величины едва ли могут служить весомым аргументом при консультировании конкретной пары. Вероятность передачи ВИЧ многократно повышается на фоне высокой вирусной нагрузки или при наличии других заболеваний, передающихся половым путем. Вирусная нагрузка в сперме или выделениях половых путей не всегда пропорциональна вирусной нагрузке в плазме крови, и ВИЧ может обнаруживаться в сперме даже в случаях, когда вирусная нагрузка в плазме крови ниже определяемого уровня. Другими словами, партнеров следует отговаривать от проведения незащищенных половых актов, даже если пара аргументирует их безопасностью тем, что у инфицированного партнера вирусная нагрузка не определяется. Обязательное использование презервативов снижает риск передачи ВИЧ в гетеросексуальных парах на 85% [1], и отказ от использования презервативов во время овуляции был предложен как один из возможных методов зачатия для дискордантных пар. Сообщается о том, что из 92 дискордантных пар, использовавших для зачатия незащищенные половые акты в наиболее благоприятные для зачатия периоды времени, у 4% пар произошло заражение партнера [2]. Несмотря на то, что инфицирование произошло только в парах, которые сообщили о нерегулярном использовании презервативов в остальные периоды времени (не являющиеся благоприятными для зачатия), имеющиеся данные не могут подтвердить безопасность данного метода зачатия. Для некоторых пар альтернативным безопасным методом может стать инсеминация донорской спермой, однако вследствие нормативных ограничений данная услуга предоставляется очень малым количеством медицинских учреждений. Например, в Великобритании нет ограничений на инсеминацию донорской спермой, в то время как в Германии такой возможностью могут воспользоваться далеко не все. Кроме того, большинство пар хотят, чтобы их ребенок был генетически родным обоим родителям. Усыновление во многих странах представляет собой лишь теоретический выход из ситуации, поскольку наличие ВИЧ-инфекции у одного из супругов, как правило, затрудняет процедуру усыновления, а в некоторых странах делает ее абсолютно невозможной (например, в Германии).

Для сведения к минимуму риска передачи ВИЧ рекомендуются следующие методы зачатия:

¹ Контактная информация: vnkuzmin@rambler.ru

- если женщина ВИЧ-инфицирована, то она может самостоятельно ввести сперму партнера во влагалище или прибегнуть к другим методам искусственного оплодотворения;
- если ВИЧ-инфицирован мужчина, то следует провести искусственное оплодотворение партнерши предварительно очищенной от ВИЧ спермой.

В некоторых (в основном европейских) странах услуги по искусственному оплодотворению дискордантным парам начали предоставляться только в последние несколько лет, и сейчас право ВИЧ-инфицированных на искусственное оплодотворение было законодательно закреплено во Франции. Равные возможности использования методов искусственного оплодотворения ВИЧ-инфицированными мужчинами и женщинами признаны в большинстве этих стран, но не во всех.

Безопасность применения очищенной спермы

Описание технологии очищения спермы ВИЧ-инфицированных мужчин перед инсеминацией неинфицированных партнерш было впервые опубликовано Sempini и соавт. в 1992 г. [3]. Первые инсеминации очищенной от ВИЧ спермой (т.е. отмытыми живыми сперматозоидами) были проведены в Италии в 1989 г. и в Германии в 1991 г. К середине 2003 г. было проведено более 4500 инсеминаций отмытыми сперматозоидами с применением различных методик искусственного оплодотворения; такой процедуре (в том числе неоднократно) подверглись более 1800 пар. В результате родилось более 500 детей, при этом в медицинских учреждениях, строго соблюдавших технологию очистки и тестирования спермы на ВИЧ перед проведением процедуры искусственного оплодотворения, не было зарегистрировано ни одного случая сероконверсии.

Выделяют три основные составляющие нативного эякулята — сперматозоиды, спермоплазму и сопутствующие ядерные клетки. Из семенной жидкости был выделен вирус, а встроенная ДНК ВИЧ обнаруживалась в сопутствующих клетках и даже в неподвижных сперматозоидах. На основании результатов нескольких исследований был сделан вывод, что жизнеспособные подвижные сперматозоиды, как правило, не несут в себе ВИЧ [4–6].

Подвижные сперматозоиды можно выделить из эякулята стандартизованными методами. После отделения сперматозоидов от спермоплазмы и сопутствующих клеток их промывают дважды жидкой питательной средой, а затем помещают в свежую питательную среду и инкубируют в течение 20–60 минут. За это время подвижные сперматозоиды всплывают на поверхность среды, верхний слой которой (супернатант) забирают для проведения оплодотворения. Чтобы убедиться в отсутствии вирусных частиц в супернатанте, его проверяют на наличие нуклеиновой кислоты ВИЧ, используя высокочувствительные методы [5, 6]. У наиболее высокочувствительных методов порог чувствительности составляет 10 копий/мл. Поскольку теоретически не исключено, что содержание ВИЧ в супернатанте ниже порога чувствительности, метод очищения спермы в настоящее время рассматривается как высокоэффективный способ снижения риска передачи ВИЧ до минимального, но не как полностью безопасный метод.

Большинство европейских медицинских учреждений, предоставляющих услуги искусственного оплодотворения дискордантным парам, входят в сеть CREATHE (European Network of Centres Providing Reproductive Assistance to Couples with Sexually Transmitted Infections — Европейскую сеть медицинских учреждений, предоставляющих услуги искусственного оплодотворения парам, страдающим инфекциями, передающимися половым путем), которая позволяет объединить усилия по повышению эффективности и безопасности методик оплодотворения,

а также вести общую базу данных. Есть серьезные основания надеяться, что вскоре будет накоплен достаточный клинический опыт по искусственному оплодотворению очищенной спермой, подтверждающий безопасность и надежность этого метода.

Консультирование перед зачатием

Во время первичного консультирования следует не только предоставить подробную информацию обо всех доступных методах оплодотворения, диагностическом обследовании перед оплодотворением, показаниях и благоприятных условиях для проведения процедуры искусственного оплодотворения, но также уделить достаточно внимания психосоциальным проблемам пары. Очень важно обсудить финансовое положение семьи, имеющиеся психосоциальные проблемы, важность социальной поддержки со стороны остальных членов семьи или друзей, поговорить о планах и перспективах дальнейшей семейной жизни, в том числе о том, что произойдет в случае потери трудоспособности или смерти одного из супругов. Рекомендуется во время беседы проявлять сочувствие, поддержку и понимание, поскольку демонстрация сомнений в отношении прав или желания пары иметь детей могут нанести психологическую травму. Во многих случаях необходимо напоминать супругам о риске передачи ВИЧ при незащищенном половом акте не только в случае обращения по репродуктивным вопросам, но каждый раз при разговоре с ними. В случаях, когда к оказанию помощи ВИЧ-инфицированным не привлечены профессиональные службы психологической помощи, рекомендуется наладить сотрудничество с организациями, предоставляющими услуги консультирования ВИЧ-инфицированным, а также с группами самопомощи.

В ходе консультирования следует рассказать о различных проблемах, которые могут выявиться при диагностическом обследовании или возникнуть в процессе проведения процедуры искусственного оплодотворения, и о путях их решения, а также обсудить все сомнения и опасения, возникающие у пары. Например, многие пары боятся, что результаты обследования покажут невозможность иметь детей. Если инфицирован мужчина, то паре следует знать, что риск передачи ВИЧ-инфекции может быть сведен к минимуму, но не исключен полностью. Инфицированную женщину нужно информировать о риске вертикальной передачи ВИЧ и необходимых мерах ее профилактики. В любом случае пару следует предупредить о том, что даже при использовании самых современных методик искусственного оплодотворения наступление беременности гарантировать невозможно.

ВИЧ-инфекция у мужчины

После принятия решения о зачатии ребенка с помощью искусственного оплодотворения пара должна пройти комплексное обследование на предмет сохранности репродуктивных функций и наличия инфекционных заболеваний. Врач, направивший пару на искусственное оплодотворение, должен также предоставить информацию о течении ВИЧ-инфекции у мужчины. Необходимо исключить ВИЧ-инфекцию у партнерши. В некоторых случаях перед проведением процедуры оплодотворения партнерам следует сначала излечиться от инфекций половых путей.

В табл. перечислены обследования в соответствии с «Германскими рекомендациями по предоставлению услуг искусственного оплодотворения ВИЧ-дискордантным парам» [6]. В других европейских странах этот перечень несколько отличается. Рекомендации, принятые в Великобритании, опубликованы Gilling-Smith и соавт. в 2003 г. [5].

Таблица

Обследование перед проведением искусственного оплодотворения

Общее	Подробный медицинский и психосоциальный анамнез
Обследование женщины	Гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование, исследование проходимости труб, измерение базальной температуры При необходимости эндокринологическое обследование, мазок с шейки матки для цитологического и микробиологического исследования) (Великобритания: 2–5 измерений уровня фолликулостимулирующего гормона/лютеинизирующего гормона и уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы для установления способности к зачатию) Серологическое исследование (на краснуху, токсоплазмоз, сифилис, цитомегаловирусную инфекцию, гепатиты В и С)
Обследование для определения степени тяжести ВИЧ-инфекции	Симптомы ВИЧ-инфекции и заболеваний, осложняющих ее течение Уровень глюкозы крови, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, полный клинический анализ крови Высокочувствительная полимеразная цепная реакция на ВИЧ, уровни лимфоцитов CD4 и CD8 Определение антител к ВИЧ у партнера
Обследование мужчины	Спермограмма, посев спермы Серологическое исследование (на гепатиты В и С)

После отделения живых сперматозоидов и тестирования полученной взвеси на ВИЧ можно применить любую из трех методик искусственного оплодотворения, в зависимости от состояния репродуктивного здоровья пары — внутриматочную инсеминацию (ВМИ), экстракорпоральное оплодотворение обычным методом (ЭКО) или методом введения сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) с последующим переносом эмбриона в полость матки. Согласно рекомендациям, принятым в Германии, при выборе метода оплодотворения следует учитывать результаты гинекологического и андрологического обследования, а также предпочтения супругов. Было установлено, что вероятность успеха ВМИ снижается, если отмытые сперматозоиды подвергались замораживанию (криоконсервации). Замораживать сперматозоиды приходится в тех учреждениях, где нет возможности быстро получить результаты ПЦР на ВИЧ образца отмытой взвеси сперматозоидов и поэтому нельзя выполнить инсеминацию в день забора спермы. Это обстоятельство в сочетании с тем, что у некоторых ВИЧ-инфицированных мужчин страдает качество спермы [7–9], приводит к тому, что в ряде случаев рекомендуется ЭКО или ИКСИ. Пару необходимо предупредить о ряде важных обстоятельств.

- Отмывание сперматозоидов с последующей проверкой на ВИЧ в значительной степени снижает риск инфицирования, но не исключают его полностью. Однако, судя по результатам недавно проведенных исследований, риск инфицирования существует только теоретически и не может быть оценен в процентах.
- На фоне проведения искусственного оплодотворения исключительно важно пользоваться презервативами. Инфицирование женщины на раннем сроке беременности повышает риск передачи ВИЧ ребенку.
- Большинство пар, обращающихся в медицинские учреждения Европы за услугами искусственного оплодотворения, должны оплачивать их сами. Стоимость услуги зависит от применяемого метода и составляет от 500 до 5000 евро за одну попытку. Исключением является Франция, где парам предоставляются эти услуги бесплатно. В Германии медицинские страховые компании могут взять на себя часть расходов, но не обязаны это делать.
- Даже применение самых сложных методик искусственного оплодотворения не может гарантировать успешный результат.

После успешной процедуры искусственного оплодотворения женщину и ее ребенка наблюдают в течение 6–12 месяцев после родов (в зависимости от медицинского учреждения), регулярно определяя их ВИЧ-статус.

ВИЧ-инфекция у женщины

ВИЧ-положительные женщины, у которых нет нарушений репродуктивной функции, могут зачать ребенка при помощи введения спермы партнера в половые пути. Согласно клиническим стандартам, принятым в Германии, паре рекомендуется пройти обследование на предмет сохранности репродуктивной функции и прочие обследования, перечисленные в табл. (как и дискордантной паре, в которой инфицирован мужчина). В некоторых случаях может потребоваться стимуляция яичников. При проведении стимуляции яичников требуется высококвалифицированное наблюдение, чтобы исключить наступление многоплодной беременности.

Очень важно точно установить момент овуляции (например, с помощью ультразвукового исследования или экспресс-анализов мочи на лютеинизирующий гормон). Простой и недорогой способ выяснить, являются ли циклы овуляторными, который подходит женщинам с регулярным менструальным циклом, заключается в ежедневном измерении базальной температуры в течение трех месяцев перед первой попыткой зачатия с помощью введения спермы.

В день овуляции пары могут или провести защищенный половой акт, используя презерватив без спермицидной смазки, и затем ввести эякулят во влагалище, или получить сперму при помощи мастурбации и либо ввести ее во влагалище шприцем без иглы, либо надеть на шейку матки колпачок со спермой. Так можно избежать постороннего вмешательства в процесс зачатия. Не рекомендуется проводить более двух инсеминаций в течение одного цикла, поскольку количество подвижных сперматозоидов с каждой последующей попыткой может уменьшаться. Кроме того, пара может испытывать психологический дискомфорт, обусловленный чрезмерным количеством попыток зачатия.

После года безуспешных самостоятельных попыток забеременеть паре необходимо пройти обследование на предмет репродуктивных нарушений и определения показаний к применению методов искусственного оплодотворения.

Нарушения репродуктивной функции

Предварительные данные, недавно полученные из нескольких медицинских учреждений, свидетельствуют о том, что у ВИЧ-положительных женщин, по-видимому, чаще встречаются нарушения репродуктивной функции, чем у ВИЧ-отрицательных женщин, принадлежащих к тем же возрастным группам. В некоторых случаях женщины могут зачать только путем искусственного оплодотворения. В зависимости от состояния репродуктивного здоровья супругов методами выбора являются ЭКО и ИКСИ.

Многие медицинские учреждения Европы предоставляют услуги искусственного оплодотворения в случаях, когда в паре инфицирован мужчина, но ВИЧ-положительная женщина далеко не везде может получить такую услугу. По данным, недавно полученным из Страсбурга, в течение 30 месяцев в местную программу оказания услуг искусственного оплодотворения было включено 48 ВИЧ-положительных женщин, из которых у 22 были выявлены нарушения репродуктивной функции. За это время у 9 из них после проведения процедур искусственного оплодотворения наступила беременность; родилось шестеро детей [4]. Услуги искусственного оплодотворения ВИЧ-положительным женщинам предоставляются в Бельгии, Франции, Германии, Великобритании, Испании.

ВИЧ-инфекция у обоих партнеров

Все больше ВИЧ-конкордантных пар (пар, в которых оба партнера инфицированы ВИЧ) обращаются за консультированием по репродуктивным вопросам. В некоторых медицинских учреждениях этим парам также предоставляются услуги искусственного оплодотворения. Одним из способов зачатия служит проведение незащищенных половых актов в моменты, наиболее благоприятные для зачатия, однако до сих пор ведутся споры об опасности передачи мутантных штаммов вирусов, устойчивых к лекарственным препаратам, от одного партнера другому. Таким парам следует предложить консультирование перед зачатием и диагностическое обследование в том же объеме, что и ВИЧ-дискордантным парам. Перед зачатием супругам надлежит пройти тщательное обследование у лечащего врача-специалиста по ВИЧ-инфекции, который должен составить подробный отчет о состоянии здоровья каждого супруга.

Психосоциальные аспекты

Опыт консультирования по репродуктивным вопросам, накопленный более чем за десятилетие, свидетельствует о важности предоставления парам профессиональной психосоциальной поддержки до, во время и после искусственного оплодотворения.

Примерно каждая третья пара отказывается от намерения родить ребенка после обстоятельной беседы. Одобрение консультантом желания стать родителями, предоставление паре возможности обсудить глубинные предпосылки, лежащие в основе стремления родить ребенка, а также сопереживание по поводу сложившейся психосоциальной ситуации способствуют тому, что пара сможет в процессе консультирования осознать наличие различных препятствий к осуществлению своих замыслов, а также сумеет построить планы на будущее с учетом того, что их желание по каким-либо причинам может не осуществиться.

Неудачи на пути к осуществлению своей мечты (например, несколько безуспешных попыток искусственного оплодотворения или случаев невынашивания) вызывают разочарование и чувство безысходности. Вынужденные в одиночку справляться со своими трудностями, пары иногда решаются на зачатие методом незащищенного полового акта, отказываясь от дальнейших медицинских вмешательств. В зависимости от отношения партнеров к риску заражения, такое решение может быть как тщательно запланированным, так и спонтанным, отчаянным.

Наличие психических расстройств у одного или обоих партнеров (т. е. злоупотребление психоактивными веществами, психозы) может служить показанием к тому, чтобы по крайней мере отложить проведение искусственного оплодотворения. В таких случаях необходимо обращение к специалисту для установления диагноза и дальнейшего наблюдения.

Часто случается так, что при проведении медицинского и психосоциального консультирования парам, иммигриро-

вавшим в страну, их желанию стать родителями не придается должного значения. Наличие языкового барьера, сложности при общении, незнание культурных особенностей и неприятие «чуждого» образа жизни вызывают у пар ощущения дискриминации, отчуждения, беспомощности и отчаяния.

Заключение

Для многих гетеросексуальных пар рождение ребенка свидетельствует о наличии полноценных супружеских отношений, дает возможность уверенно смотреть в будущее. Это в равной степени относится к парам, в которых один или оба партнера инфицированы ВИЧ.

Парам, в которых мужчина серопозитивен, а женщина не инфицирована ВИЧ, не следует рисковать здоровьем женщины или отказываться от желания иметь детей. Результаты научных исследований, полученные за последнее десятилетие, а также результаты испытаний, полученные во всех европейских программах, показали, что применение специальных методик отделения сперматозоидов от остальных фракций спермы, содержащих вирус, с последующим применением различных методик искусственного оплодотворения, практически не сопровождается риском инфицирования женщины.

Учитывая возможности снижения риска передачи ВИЧ от матери ребенку до 2% и ниже, помощь ВИЧ-инфицированным женщинам в осуществлении их желания испытать радость материнства становится все более доступной. Либо путем самостоятельного введения спермы партнера в половые пути, либо с использованием методов искусственного оплодотворения (в зависимости от состояния репродуктивного здоровья пары) ВИЧ-инфицированные женщины могут зачать ребенка, не подвергая риску своего неинфицированного партнера. Тем не менее, равные права ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин на зачатие ребенка соблюдаются не во всех европейских странах. В некоторых медицинских учреждениях ВИЧ-инфицированные женщины и пары, в которых оба партнера инфицированы ВИЧ, до сих пор получают отказ в предоставлении услуг искусственного оплодотворения. ■

Литература

1. Davis K. R., Susan C. W. The effectiveness of condoms in reducing heterosexual transmission of HIV // J. Family Planning Perspectives. 1999; 31 (6).
2. Mandelbrot L., Heard I., Henrion-Géant E. and Henrion R. Natural conception in HIV-negative women with HIV-infected partners // Lancet. 1997; 349 (9055): 850–851.
3. Semprini A. E., Levi-Setti P. et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners // Lancet. 1992; 340: 1317–1319.
4. Pena J. E., Thornton M. H. Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles // Fertility and Sterility. 2003; 80: 356–362.
5. Gilling-Smith C., Almeida P. HIV, hepatitis B & hepatitis C and infertility: reducing risk. Educational Bulletin sponsored by the Practice & Policy Committee of the BFS // Hum. Fertil. 2003; 6: 106–112.
6. Weigel M., Gentili M., Beichert M., Friese K., Sonnenberg-Schwan U. Reproductive assistance to HIV-discordant couples — the German approach // Eur. J. Med. Res. 2001; 6: 259–262.
7. Duloust E. et al. Semen alterations in HIV-1 infected men // Hum. Reprod. 2002; 17 (8): 2112–2118.
8. Müller D., Gentili M., Beichert M., Melchert F., Weigel M. Sind HIV-Infizierte subfertil? — Und warum? // Reproduktionsmedizin. 2003; 19: 240.
9. Nicopoullos J. D., Almeida P. A., Ramsay J. W., Gilling-Smith C. The effect of human immunodeficiency virus on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. Human Reproduction 2004; 19: 2289–97 HYPERLINK «http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Gentili%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&author_uid=

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Гинекологическая эндокринология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	10.02–24.02	1 мес
Гинекология детей и подростков	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Москва	Акушеры-гинекологи	11.02–04.03	1 мес
Косметология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра кожных и венерических болезней, Москва	Дерматовенерологи	12.02–09.06	2 мес
Головные боли. Междисциплинарные аспекты диагностики и терапии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нервных болезней института профессионального образования, Москва	Врачи лечебных специальностей	16.02–17.03	1 мес
Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний (с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО, Москва	Акушеры-гинекологи	19.01–31.01	1 мес
Клиническая аллергология и иммунология	МГМСУ, кафедра клинической аллергологии и иммунологии л/ф, Москва	Аллергологи-иммунологи	06.03–05.05	2 мес
Методы функциональной диагностики в гастроэнтерологии	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	19.01–14.02	1 мес
Основы гериатрии	МГМСУ, кафедра поликлинической терапии ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	26.01–23.03	2 мес
Современные методы диагностики и лечения кожных болезней и инфекций, передаваемых половым путем	МГМСУ, кафедра кожных и венерических болезней с/ф ФДПО, Москва	Дерматовенерологи	02.02–02.03	1 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии т/ф, Москва	Гастроэнтерологи	16.02–31.03	1,5 мес
Дерматовенерология	РМАПО, кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии т/ф, Москва	Дерматовенерологи	26.01–21.02	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии т/ф, Москва	Диетологи	26.02–26.03	1 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАПО, кафедра клинической аллергологии т/ф, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.02–06.03	1 мес
Инфекционные болезни	РМАПО, кафедра инфекционных болезней т/ф, Москва	Инфекционисты	09.02–10.03	1 мес
Неврология	РМАПО, кафедра неврологии т/ф, Москва	Неврологи	11.02–12.03	1 мес
Почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	РМАПО, кафедра нефрологии и гемодиализа т/ф, Москва	Заведующие и врачи отделений гемо- и перитонеального диализа ЛПМО	09.02–10.03	1 мес

А

Аллергология

Антигистаминные препараты в лечении хронической крапивницы: обзор литературы/ П. В. Колхир, Н. Г. Кочергин, О. А. Косоухова. № 4. С. 25.

Гастроинтестинальная аллергия у детей/ Т. Г. Маланичева, Н. В. Зиятдинова, С. Н. Денисова. № 8. С. 57.

Гиперчувствительность к пищевым наполнителям лекарственных препаратов (часть 2)/ Д. Ш. Мачарадзе. № 1. С. 68.

Лечение аллергических ринитов: роль антигистаминных препаратов/ М. Н. Снегоцкая, Н. А. Геппе, И. А. Дронов, М. Д. Шахназарова, М. В. Пенкина. № 4. С. 13.

Ожирение и бронхиальная астма (часть 1)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова. № 4. С. 8.

Ожирение и бронхиальная астма (часть 2)/ Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Е. Н. Удовиченко, И. А. Перфилова. № 5. С. 100.

Особенности реакций на алкоголь/ Д. Ш. Мачарадзе. № 4. С. 18.

Роль и место антилейкотриеновых препаратов в лечении аллергических заболеваний/ Г. А. Новик. № 3. С. 75.

Б

Бронхопульмонология

Ацетилцистеин в лечении нижних дыхательных путей у взрослых/ С. Я. Батагов. № 10. С. 68.

Внебольничная пневмония/ В. И. Симаненков, Е. А. Лутаенко. № 11. С. 66.

Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце тоннеля есть!/ С. К. Зырянов, Ж. А. Галеева, Ю. Б. Белоусов. № 11. С. 72.

Оценка влияния составляющих комплексной терапии на исход впервые выявленного инфильтративного туберкулеза легких/ А. В. Мордык, Т. Л. Батищева, Л. В. Пузырева. № 10. С. 21.

Принципы лечения бронхолегочной инфекции у больных миастенией/ В. И. Соколова, А. Г. Санадзе, Д. А. Сычев, М. Б. Бабарина, Д. А. Зайков. № 10. С. 17.

Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующая инфекционная патология/ А. В. Мордык, О. Г. Иванова, Д. А. Сулим, Н. В. Багешева. № 10. С. 14.

Эволюция глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких и новый подход к противовоспалительной терапии/ С. И. Овчаренко, Я. К. Галецкайте. № 1. С. 75.

Г

Гастроэнтерология/ гепатология/проктология

Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря

и сфинктера Одди/ Э. П. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов, А. В. Каграманова. № 2. С. 56.

Актуальные возможности оптимизации антихеликобактерной терапии/ И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев. № 4. С. 73.

Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов/ И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев. № 2. С. 34.

Ассоциация полиморфизма гена ICAM-1 с прогрессирующим течением хронического гепатита С/ К. Р. Дудина, К. А. Царук, С. А. Шутько, О. О. Знойко, Д. Д. Абрамов, Н. О. Бокова, К. С. Скрупский, Н. Д. Ющук. № 12. С. 67.

Влияние парентеральных форм омепразола, рабепразола и фамотидина на внутрижелудочный pH/ Д. С. Бордин, И. Е. Хатьков, Е. А. Черноусова, О. Б. Янова, О. И. Березина. № 12. С. 87.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, гастроинтестинальные гормоны и качество жизни больных хроническим панкреатитом/ Л. В. Винокурова, М. А. Агафонов, Г. Г. Варванина, Д. С. Бордин, Е. В. Ткаченко, Е. А. Дубцова. № 9. С. 72.

Врачебная практика при сочетанной патологии: ассоциированные с приемом нестероидных противовоспалительных средств поражения желудочно-кишечного тракта/ Л. К. Пальгова, М. К. Прашнова, К. Л. Райхельсон, А. Ю. Барановский. № 3. С. 69.

Геморрой: причины, симптомы, диагностика и подходы к терапии/ М. А. Ливзан, В. Л. Полузтов, Е. А. Лялюкова. № 6. С. 84.

Дисбиоз кишечника и состояние внутрисердечной гемодинамики у больных циррозом печени.

Патогенетические связи/ Э. П. Яковенко, Е. В. Аникина, А. В. Яковенко, А. В. Ковтун, Н. А. Агафонова, А. Н. Иванов. № 11. С. 81.

Инновационные многовидовые мультиштаммовые пробиотики в клинической практике/ Э. П. Яковенко, Е. В. Аникина, А. В. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. В. Ковтун, А. В. Каграманова, А. Н. Иванов. № 5. С. 77.

Использование препарата растительного происхождения в лечении больных проктологического профиля/ А. Ю. Титов, М. В. Абрицова. № 4. С. 59.

Качество и переносимость подготовки к колоноскопии препаратами, содержащими полиэтиленгликоль/ Н. Д. Богатков, А. А. Стекольников, Я. Ю. Прокофьева, А. О. Эфендиев, М. П. Королев. № 10. С. 93.

Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии/ Е. А. Маевская, Ю. А. Кучерявый, И. В. Маев. № 8. С. 45.

Клиническая эффективность применения альгинатов как средства оптимизации терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, О. И. Ефимов. № 2. С. 42.

Ларингофарингеальный рефлюкс в гастроэнтерологической практике/ Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, К. А. Краснов, Е. Н. Баранова. № 2. С. 61.

Нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике в процессе развития белково-энергетической недостаточности у пациентов с дисплазией соединительной ткани/ Е. А. Лялюкова. № 2. С. 47.

Новые схемы подготовки кишечника к колоноскопии/ П. Л. Щербаков, А. И. Парфенов, Е. В. Албулова. № 11. С. 75.

Механизмы защиты слизистой оболочки желудка и NO-высвобождающие нестероидные противовоспалительные средства/ В. Д. Пасечников. № 7. С. 77.

Опыт использования различных схем лечения хронического гепатита С/ В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, В. А. Неронов, Е. Е. Шелемов, Г. Г. Евстигнеева. № 2. С. 81.

Патоморфоз хронического панкреатита: новое в привычном (по материалам Европейского консенсуса 2013)/ М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова. № 8. С. 16.

Подводные камни длительной кислотосупрессии ингибиторами протонной помпы/ Н. В. Захарова. № 8. С. 21.

Пробиотики и пробиотические продукты — дань моде или доказанная эффективность?/ Д. В. Усенко, С. В. Николаева. № 2. С. 52.

Прокинетики сегодня: между Циллой и Харибдой/ С. Ю. Сереброва, М. В. Журавлева, И. С. Липатова, И. С. Темная. № 4. С. 62.

Пропедевтика лучевых методов обследования желчного пузыря/ В. А. Петухов, Д. А. Чуриков. № 8. С. 33.

Роль серотониновых рецепторов в моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта/ Е. Ю. Плотникова, О. А. Краснов. № 8. С. 40.

Синдром избыточного бактериального роста, возникший в результате длительного приема ингибиторов протонной помпы/ Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, К. А. Краснов, Е. Н. Баранова. № 8. С. 12.

Синдром раздраженного кишечника — коморбидное соматопсихическое заболевание/ В. М. Махов, Л. В. Ромасенко, Т. В. Турко, Н. Н. Шептак. № 8. С. 28.

Современные возможности комплексного консервативного лечения хронического геморроя/ О. Н. Минускин, Г. А. Елизавитина. № 8. С. 7.

Что мы знаем о диагностике и лечении хронического гепатита С/ И. Г. Бакулин, А. А. Варламичева, А. В. Киселева. № 5. С. 96.

Эффективность и безопасность ингибитора протонной помпы немедленного высвобождения при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: результаты исследования ИНСТА-ПЕРСПЕКТИВА/ В. И. Симаненков, Н. В. Захарова, С. В. Тихонов, Т. С. Филь, И. В. Савилова. № 8. С. 74.

Гинекология

Бактериальный вагиноз в аспекте вспомогательных репродуктивных технологий/ Е.Б.Рудакова, Т.В.Стрижова, Л.Ю.Замаховская. № 10. С. 79.

Биологическая обратная связь в лечении недержания мочи у женщин/ Е.И.Ермакова. № 3. С. 26.

Вагинальная атрофия: этиологические аспекты и современные подходы к терапии/ А.И.Глазунова, С.И.Юреньева. № 3. С. 57.

Влияние ретрохориальной гематомы на исход беременности при привычном невынашивании/ А.М.Торчинов, М.М.Умаханова, Г.Л.Доронин, М.В.Мазуркевич, М.Г.Рон. № 12. С. 12.

Возможности повышения эффективности терапии неспецифического вагинита и цервицита/ Ю.Н.Перламутров, Н.И.Чернова. № 12. С. 79.

Воспалительные заболевания органов малого таза: влияние на репродуктивное состояние женщин, перспективы лечения/ Т.Н.Савченко, А.З.Хашукова, И.Ю.Ильина, М.И.Агаева, И.А.Дергачева, М.Р.Нариманова. № 12. С. 8.

Гипострогенные состояния у женщин репродуктивного, пре- и менопаузального возрастов/ Е.Б.Рудакова, Т.В.Стрижова, Л.Ю.Замаховская. № 3. С. 34.

Железодифицитные состояния при гинекологических заболеваниях и способы их коррекции/ А.З.Хашукова, С.А.Хлынова, М.В.Бурденко, М.Р.Нариманова, О.В.Козлова. № 3. С. 43.

Клинико-морфологическое обоснование предгравидарной подготовки у пациенток с хроническим эндометритом/ И.Б.Манухин, Л.Г.Госадзе, И.Г.Госадзе, Ю.Н.Пономарева. № 6. С. 76.

Клинико-патогенетическое обоснование применения рекомбинантного ИФН альфа-2β с антиоксидантами (токоферола ацетат и аскорбиновая кислота) у женщин в постоперационном периоде после самопроизвольного выкидыша/ Е.П.Федорова, Н.В.Зароченцева, И.В.Полеско, В.В.Малиновская. № 12. С. 17.

Комплексная противовоспалительная, биокорректирующая, топическая терапия острого бактериального вагинита/ О.А.Воронова, Н.В.Зильберберг. № 3. С. 52.

Лечение мастопатии и масталгии/ М.Л.Максимов. № 12. С. 25.

Лечение персистирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин/ Х.С.Ибишев, В.В.Малиновская, В.В.Парфенов. № 9. С. 90.

Нестероидные противовоспалительные средства в лечении первичной дисменореи/ А.З.Хашукова, С.А.Хлынова, М.В.Бурденко, М.Р.Нариманова. № 3. С. 29.

Проблемы изменения репродуктивного поведения и реализации репродуктивной функции/ М.А.Машина, Е.И.Шарапова, В.Н.Кузьмин. № 12. С. 22.

Профилактика венозных тромбозомболических осложнений при хирургическом лечении пациенток

с гинекологическими заболеваниями/ А.О.Духин, В.А.Любешкина. № 3. С. 48.

Современные возможности преиндукции преждевременных родов в сроке беременности 34–36 недель при преждевременном разрыве плодных оболочек/ В.А.Новикова. № 4. С. 84.

Урогенитальные нарушения у женщин в климактерии: оптимизация методов лечения/ Е.И.Ермакова. № 3. С. 62.

Эффективная антибактериальная терапия микоплазменной инфекции у женщин репродуктивного возраста/ В.Н.Кузьмин, М.И.Гусейнзаде. № 3. С. 37.

Д

Дерматовенерология

Герпес 6-го типа (эпидемиология, диагностика, клиника)/ Л.В.Вашура, М.С.Савенкова. № 11. С. 18.

Демодекоз/ А.А.Кубанов, Ю.А.Галлямова, А.С.Гревцева. № 11. С. 7.

Дифференциальная диагностика и лечение болезни Девержи/ А.А.Кубанов, Ю.А.Галлямова. № 3. С. 87.

Коморбидная сердечно-сосудистая патология у больных вульгарным псориазом/ Н.В.Кунгуров, Н.Н.Филимонкова, Е.П.Толычканова, Н.В.Киселева, М.М.Кохан. № 9. С. 68.

Локализованная склеродермия: диагностика, клиника, лечение/ Л.А.Юсупова, М.А.Филатова. № 5. С. 51.

Место дезоксирибонуклеата натрия в терапии пациентов с генитальной микст-инфекцией/ Ю.Н.Перламутров, Н.И.Чернова. № 11. С. 95.

Оптимизация аугментирования возрастного лица филлерами на основе стабилизированной гиалуроновой кислоты/ З.Ш.Гараева, Л.А.Юсупова, Г.И.Мавлютова, Е.И.Юнусова. № 5. С. 38.

Особенности диагностики и лечения урогенитального трихомониаза/ И.И.Юнусова, Л.А.Юсупова, З.Ш.Гараева, Г.И.Мавлютова. № 5. С. 47.

Ошибки диагностики сифилиса в практике врачей различных специальностей/ Г.И.Мавлютова, Л.А.Юсупова. № 11. С. 12.

Применение специализированной инновационной маски в комплексном лечении алопеции/ С.В.Панюкова, И.Л.Соркина, Л.Р.Сакания, И.М.Корсунская. № 11. С. 16.

Псевдопелла Брока как самостоятельное заболевание, подтвержденное клиническими и гистологическими признаками/ Н.Л.Жулимова, Н.В.Зильберберг, О.Г.Римар. № 9. С. 81.

Современное состояние проблемы сухой кожи/ Л.А.Юсупова, Н.И.Мингазетдинова. № 5. С. 41.

Современные особенности диагностики, терапии и профилактики мастоцитозов/ Л.А.Юсупова, З.Ш.Гараева, Е.И.Юнусова, Г.И.Мавлютова. № 5. С. 60.

Современный алгоритм лечения хронической крапивницы и особенности действия антигистаминных препаратов П.В.Колхир, Н.Г.Кочергин, О.А.Косоухова. № 5. С. 56.

Стандарт терапии диффузного поредения волос/ И.Л.Соркина, Н.Н.Коратаева, С.В.Панюкова, И.М.Корсунская. № 5. С. 121.

Эффективность тилорона в лечении рецидивирующего лабиального герпеса/ А.А.Хрянин, О.В.Решетников. № 5. С. 119.

И

Иммунология

Новые подходы к проведению интерферон- и иммуномоделирующей терапии у иммунокомпрометированных детей с возвратными острыми респираторными вирусными инфекциями, ассоциированными с герпесвирусными инфекциями/ И.В.Нестерова, С.В.Ковалёва, Е.И.Клещенко, Н.В.Колесникова, Г.А.Чудилова, Л.В.Ломтатидзе, О.Н.Шинкарева, В.В.Малиновская, Е.Н.Выжлова. № 4. С. 107.

Патогенетическое обоснование и дифференцированное назначение иммунодепрессивной терапии детей, страдающих atopическим дерматитом/ Н.В.Кунгуров, Н.В.Зильберберг, Ю.В.Кениксфест, М.М.Кохан, Н.К.Лечик, Е.И.Стукова. № 11. С. 55.

Современные подходы к иммунокоррекции пациентов с частыми и длительными респираторными инфекциями/ Н.В.Хорошилова. № 10. С. 48.

Инфекции и вакцинопрофилактика

Анализ профиля больных вирусным гепатитом С, поступавших в инфекционные стационары г. Москвы в 2010 году/ Н.Д.Ющук, Н.Х.Сафиуллина, А.Е.Юрьева, О.О.Зноико, К.Р.Дудина, Д.О.Ленкова, Н.А.Малышев, В.А.Мясников, П.А.Белый, Е.И.Келли. № 1. С. 63.

Гемофагоцитарный синдром и сальмонеллезная инфекция/ Е.И.Краснова, Т.И.Белоусова, С.А.Лоскутова, В.Г.Кузнецова. № 9. С. 28.

Дифференциальный диагноз острых диарейных инфекций и острого аппендицита/ Т.С.Леванчук, П.Г.Филиппов, О.Л.Огиенко. № 12. С. 76.

Клинико-лабораторная характеристика больных гриппом среднетяжелого течения, вызванным разными типами/ субтипами вируса в эпидсезоны 2009–2013 гг. / Н.Д.Ющук, Н.О.Бокова, К.Р.Дудина, О.О.Зноико, И.П.Балмасова, М.Г.Кулагина. № 11. С. 37.

Клиническая эффективность препарата Реаферон-ЕС-Липинт в терапии гриппа и ОРВИ/ В.А.Исаков, В.Я.Сергеева, Т.Е.Ефимова, И.В.Каболова, С.Н.Таргонский, О.Н.Мухина, М.Г.Шарыпова. № 12. С. 84.

Новое в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций аprotинином с помощью ручного пропеллентного мини-ингалятора дозированного типа/ О.П.Жирнов, Н.А.Малышев. № 1. С. 57.

Особенности тяжелого течения гриппа А (H1N1)

рп09 с различными исходами/ Н. Д. Ющук, Н. О. Бокова, К. Р. Дудина, О. О. Знойко, Г. Н. Кареткина, И. П. Балмасова, Е. И. Келли, Н. А. Малышев. № 11. С. 45.

Парвовирусная инфекция В19/ Ю. Б. Белан, М. В. Старикович. № 11. С. 50.

Препараты Лайферон и Реаферон-ЕС в лечении хронического вирусного гепатита С/ Е. И. Петрова, К. И. Чуйкова, С. Н. Таргонский, О. Н. Мухина, М. Г. Шарыпова. № 11. С. 49.

Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке/ М. Ю. Щелканов, N'F. Magassouba, M. Y. Boïgo, B. B. Малеев. № 11. С. 30.

Профилактика и лечение респираторных инфекций с помощью бактериальных лизатов/ Р. С. Фассахов. № 11. С. 42.

Скрининговое обследование беременных и новорожденных для диагностики, лечения и профилактики токсоплазмоза/ Н. М. Беляева, С. Х. Зембатова, Л. П. Иванова, Ф. К. Дзущева, Ю. В. Борисенко. № 1. С. 84.

Эффективность молекулы азоксимера бромид в практике клинического применения для профилактики и терапии респираторных инфекций В. А. Булгакова. № 5. С. 82.

Инфузионная терапия

Патогенетические аспекты развития острой фазы ответа на внутривенное введение азотсодержащих бисфосфонатов/ О. В. Якушевская, С. В. Юреньева. № 6. С. 80.

К

Кардиология/ангиология

Актуальные вопросы применения ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики сердечно-сосудистых событий/ И. В. Самородская. № 10. С. 84.

Ацетилсалициловая кислота для первичной профилактики у пациентов с артериальной гипертензией/ А. В. Мелехов, Е. Е. Рязанцева. № 2. С. 21.

Брадикардия. Реальная опасность?/ Г. И. Нечаева, Т. В. Ткаченко, С. Ф. Гонтер. № 8. С. 67.

Витаминно-минеральный комплекс для профилактики атеросклероза и инсульта/ В. М. Студеникин. № 2. С. 8.

Влияние антигипертензивных препаратов на состояние когнитивных функций у больных артериальной гипертензией I-II степени/ Т. Е. Морозова, С. В. Гонтаренко. № 7. С. 15.

Дефицит железа. Группы риска в общей клинической практике/ Е. В. Надей, Г. И. Нечаева. № 7. С. 26.

Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии у детей (часть 1)/ Л. И. Агапитов. № 4. С. 50.

Диагностика и лечение легочной артериальной гипертензии у детей (часть 2)/ Л. И. Агапитов. № 6. С. 24.

Дисплазия соединительной ткани: особенности амбулаторного ведения пациентов в различных возрастных периодах/ И. А. Викторова, Г. И. Нечаева,

Д. С. Киселева, И. Ю. Калинина. № 9. С. 76.

Информативность различных методов диагностики преходящей ишемии миокарда у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца/ Р. И. Литвиненко, С. Н. Шуленин, А. Н. Куликов, Т. С. Свеклина, М. Б. Нагорный, С. В. Талантов. № 10. С. 76.

Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста: частота регистрации, факторы формирования/ И. В. Друк, Г. И. Нечаева, Е. А. Лялюкова, О. В. Дрокина. № 6. С. 72.

Консервативные методы лечения и профилактики хронических заболеваний вен нижних конечностей/ В. Ю. Богачев. № 4. С. 67.

Коррекция состояния тромбоцитической готовности и воспалительной активности как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений низкомолекулярным гепарином второго поколения/ Н. Ю. Левшин, А. А. Баранов, А. В. Аршинов, Н. А. Лапкина. № 7. С. 8.

Нарушения калий-магниевого гомеостаза в клинической практике: коррекция сбалансированным раствором калия и магния аспарагината/ Н. И. Гапонова, В. Р. Абдрахманов, В. А. Кадышев, А. Ю. Соколов. № 2. С. 27.

Некоторые аспекты применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела у кардиологических больных/ Н. М. Воробьева. № 7. С. 20.

Низкий уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза увеличивает риск кровотечений в период длительной терапии варфарином/ Н. М. Воробьева, А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, З. Б. Хасанова, А. Ю. Постнов, А. И. Кириченко, Е. П. Панченко. № 2. С. 15.

Препараты магния в кардиологической практике/ Т. Е. Морозова, О. С. Дурнецова. № 4. С. 95.

Проблемы безопасности при использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений/ Л. О. Минускина. № 4. С. 80.

Реалии амбулаторной терапии больных хронической сердечной недостаточностью/ О. А. Штегман, М. М. Петрова, П. В. Вырва. № 10. С. 72.

Роль магния и калия в комплексной терапии коморбидного больного/ А. Л. Вёрткин, О. Б. Талибов, А. С. Скотников, А. М. Грищанчук. № 7. С. 82.

Сердечно-сосудистые заболевания и анемия/ Е. А. Темникова. № 6. С. 68.

Современные возможности психофармакотерапии для коррекции тревожных состояний у пациентов с кардиоваскулярной патологией/ Г. И. Нечаева, О. В. Дрокина, Н. И. Фисун, А. И. Кирх. № 2. С. 12.

Современные подходы к диагностике наследственных нарушений соединительной ткани/ А. В. Клеменов, А. С. Суслова. № 3. С. 83.

Сравнительное изучение эффективности и переносимости воспроизведенного и оригинального препаратов триметазидина у пациентов с ишемической болезнью сердца/ О. А. Рогачева, М. В. Журавлева, Т. Р. Каменева, Г. В. Кукушкин, Е. И. Лутина. № 7. С. 92.

Фармакотерапия артериальной гипертензии у пожилых больных/ Т. Е. Морозова, О. А. Вартанова, М. В. Лукина. № 7. С. 32.

Клиническая фармакология

Действие с отложенным эффектом/ М. М. Белкин. № 7. С. 71.

Дифференцированный подход к выбору растворимых кальциевых препаратов второго поколения/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. В. Пронин, Е. Ю. Егорова, А. Ю. Волков. № 11. С. 60.

Клиническая эффективность и фармакоэкономическое обоснование применения эторикоксиба в лечении суставного синдрома у больных гонартрозом/ Л. Е. Сивордова, Ю. В. Полякова, Е. С. Симакова, Б. В. Заводовский. № 4. С. 100.

Резолюция Саммита специалистов по антимикробной терапии: «Меньше слов, больше дела!»/ Р. С. Козлов, Х. Т. Абдулкеримов, В. А. Багин, Л. И. Бахарева, М. К. Ермакова, Г. Р. Зарипова, Г. Г. Кетова, Н. В. Минаева, Э. А. Ортенберг, А. Д. Петрушина, О. С. Поздеева, С. А. Царькова, И. П. Шуляк, Т. А. Юшкова. № 11. С. 85.

Роль и место современных макролидов в лечении бактериальных инфекций/ Р. С. Козлов, Т. И. Гаращенко, Н. А. Геппе, М. А. Гомберг, В. Н. Зимина, Е. П. Карпова, Т. Л. Лапина, А. Ю. Овчинников, С. В. Рязанцев, В. М. Свистушкин, А. И. Синопальников. № 4. С. 90.

Л

ЛОР-заболевания

Антибактериальное лечение детей с острым верхнечелюстным синуситом, ассоциированным с хламидийной инфекцией/ Е. В. Белова, Т. А. Капустина, О. В. Парилова, А. Н. Маркина. № 10. С. 25.

Использование инновационных форм антибиотиков в лечении воспалительных заболеваний околоносовых пазух/ В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Е. А. Шевчик, М. Г. Дедова. № 2. С. 76.

Местная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы/ А. М. Дунаевский, И. М. Кириченко. № 10. С. 65.

Оценка терапевтической эквивалентности и безопасности оригинального и дженерического небулизированного будесонида у детей с острым обструктивным ларингитом/ С. А. Царькова. № 9. С. 85.

Применение препарата Мирамистин® при лечении детей с острым назофарингитом/ М. А. Хан, Н. А. Лян, Е. Л. Вахова, Н. А. Микитченко. № 1. С. 93.

Применение препарата Мирамистин® при лечении детей с острым назофарингитом/ М. А. Хан, Н. А. Лян, Е. Л. Вахова, Н. А. Микитченко. № 6. С. 93.

Симптоматическое лечение инфекционно-воспалительных заболеваний глотки/ Ю. Л. Солдатский. № 10. С. 7.

Топическая терапия при острых тонзиллофарингитах/

Н.Э.Бойкова, Т.И.Гарашенко. № 9. С. 32.

Эффективность перорального цефалоспоринового III поколения при ЛОР-патологии у детей/ Е.Ю.Радциг, Н.Д.Пивнева, Е.Н.Котова, Н.В.Ермилова, М.Р.Богомилский. № 10. С. 52.

Н

Нутрициология

Основные направления в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани/ Г.И.Нечаева, О.В.Дрокина, И.В.Друк, М.В.Вершинина, Е.А.Лялюкова, И.В.Колменкова. № 8. С. 70.
Оценка клинической эффективности и переносимости новой молочной смеси на основе козьего молока/ Т.В.Белоусова. № 6. С. 87.
Оценка нутритивного статуса у больных с атопическим дерматитом на фоне применения диетотерапии/ С.Н.Денисова, М.Ю.Белицкая, Т.Б.Сенцова, Л.И.Ильенко. № 4. С. 104.
Оценка эффективности злакового прикорма у детей с гастроинтестинальной аллергией/ Т.Г.Маланичева, А.М.Закирова, С.Н.Денисова, И.И.Сидоров. № 6. С. 90.
Формирование пищевой толерантности у детей с аллергией к белкам коровьего молока/ Г.А.Новик. № 6. С. 55.

П

Паллиативная медицина

Лекарство от одиночества/ М.М.Белкин. № 9. С. 84.

Педиатрия

Артериальная гипертензия у детей и подростков с эндокринной патологией (часть 1)/ В.В.Смирнов, М.Д.Утев, А.И.Морозкина. № 6. С. 34.
Артериальная гипертензия у детей и подростков с эндокринной патологией (часть 2)/ В.В.Смирнов, М.Д.Утев, А.И.Морозкина. № 7. С. 72.
Атопический дерматит у детей: управление течением болезни/ Г.И.Смирнова. № 6. С. 7.
Влияние осложненного перинатального периода на функциональную активность головного мозга доношенных новорожденных/ Т.С.Тумаева. № 6. С. 51.
Гинекомастия у детей и подростков/ В.В.Смирнов, Л.Д.Саакян. № 9. С. 38.
Железодефицитные состояния у подростков: принципы коррекции/ Т.А.Бокова, Г.В.Масликова. № 9. С. 49.
Значение Th17-пути дифференцировки лимфоцитов в патогенезе ювенильного идиопатического артрита/ И.З.Турцевич, Г.А.Новик, Н.М.Калинина, Н.В.Бычкова, Н.И.Давыдова. № 9. С. 52.
Иммунокоррекция в лечении персистирующих герпесвирусных инфекций у детей с гастродуоденальной патологией/ Ф.Н.Рябчук, В.А.Александрова,

З.И.Пирогова. № 2. С. 72.

Инфекционные заболевания урогенитального тракта у подростков и молодежи как фактор риска формирования нарушений репродуктивного здоровья (часть 1)/ Ю.Н.Кузнецова, Н.В.Зильберберг, Н.П.Евстигнеева. № 11. С. 26.
Инфекционные заболевания урогенитального тракта у подростков и молодежи как фактор риска формирования нарушений репродуктивного здоровья (часть 2)/ Ю.Н.Кузнецова, Н.В.Зильберберг, Н.П.Евстигнеева. № 12. С. 61.
Клинические особенности иксовидных клещевых боррелиозов у детей/ И.В.Куимова, О.А.Радионова, Е.И.Краснова. № 3. С. 65.
Клиническая фармакология кларитромицина: актуальные вопросы детской пульмонологии/ Н.А.Геппе, И.А.Дронов. № 1. С. 26.
Кожные проявления патологии органов пищеварения/ Н.Г.Короткий, Н.М.Наринская, С.В.Бельмер. № 2. С. 66.
Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке/ Т.Н.Ёлкина, Н.И.Пирожкова, О.А.Грибанова, М.Г.Лиханова. № 2. С. 86.
Лечение ОРВИ и гриппа у часто болеющих детей/ Е.П.Селькова, Т.А.Гренкова, А.С.Лапицкая, Н.Н.Гудова. № 11. С. 100.
Механизмы развития и пути коррекции антибиотик-ассоциированной диареи/ Т.В.Гасилина, С.В.Бельмер. № 6. С. 14.
Младенческие колики — лечить или ждать?/ И.Н.Холодова. № 1. С. 22.
Нарушения дермального барьера как фактор хронизации дерматозов в детском возрасте, подходы к терапии: теоретические и практические инновации/ Н.Н.Мурашкин. № 6. С. 19.
Недостаточность питания у детей раннего возраста: патогенез, диагностика, диетологическая коррекция/ О.Н.Комарова, А.И.Хавкин. № 9. С. 24.
Новые возможности профилактического и терапевтического применения заменителей грудного молока у детей с острыми кишечными инфекциями/ М.К.Бехтерева, А.М.Лукьянова, О.И.Ныrkova. № 9. С. 64.
Особенности метаболизма эндотоксинов у детей с хроническими вирусными гепатитами и возможности терапии/ Е.А.Жукова, Е.И.Шабунина, С.В.Романова, М.В.Грошовкина, Л.В.Коркоташвили, Т.А.Видманова. № 6. С. 42.
Потребность в витаминах и минеральных веществах у детей разного возраста/ В.М.Студеникин. № 6. С. 29.
Преждевременное половое развитие: причины, диагностика, лечение (часть 2)/ В.В.Смирнов, А.А.Накула. № 1. С. 12.
Проблемы выбора антибактериальной терапии при стрептококковом тонзиллофарингите

у детей/ И.А.Дронов, Н.А.Геппе, У.С.Малаявина. № 1. С. 7.
Роль негативных факторов антенатального и интранатального периодов в формировании дезадаптации новорожденных из группы высокого риска/ Т.С.Тумаева, Л.А.Балькова, О.А.Пиксайкина. № 9. С. 44.
Синдром гиперпролактинемии у детей и подростков: причины, диагностика, лечение (часть 1)/ В.В.Смирнов, А.И.Морозкина, М.Д.Утев. № 12. С. 58.
Современные подходы к рациональной терапии бактериальных диарей/ М.К.Бехтерева, А.М.Лукьянова, Т.С.Хорошева, О.А.Волохова, А.С.Кветная. № 12. С. 54.
Современные представления о механизмах возникновения и подходах к лечению пеленочного дерматита/ С.В.Гарина, О.Н.Солдатова, Т.С.Тумаева, Л.А.Балькова. № 9. С. 59.
Современные тенденции в комплексной наружной терапии атопического дерматита у детей/ В.А.Ревякина. № 6. С. 38.
Современный подход к противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Как избежать полипрагмазии?/ Е.И.Краснова, С.А.Лоскутова, Л.М.Панасенко. № 10. С. 56.
Сравнительное исследование различных методов лечения детей с симптомами простуды и ночным кашлем/ I. M. Paul, J. S. Beiler, T. S. King, E. S. Clapp, J. Vallati, Ch. M. Berlin. № 1. С. 87.
Суставной синдром при хронических воспалительных заболеваниях кишечника: взгляд ревматолога/ А.В.Мелешкина, С.Н.Чебышева, Е.С.Жолобова, М.Н.Николаева. № 1. С. 30.
Терапия рецидивирующих бронхитов у детей с частыми респираторными заболеваниями, имеющих нарушения микробиотоза носоглотки/ Т.Г.Маланичева, А.М.Закирова, А.Г.Овчинникова. № 9. С. 94.
Энтеросорбционная терапия острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей раннего возраста/ С.Е.Чащина, Е.В.Старцева. № 1. С. 17.
Эпилепсия в детском возрасте (часть 1)/ В.М.Студеникин. № 6. С. 46.
Эпилепсия в детском возрасте (часть 2)/ В.М.Студеникин. № 8. С. 61.
Эпилепсия в детском возрасте (часть 3)/ В.М.Студеникин. № 10. С. 61.

Психоневрология

Безопасность и эффективность введения мелоксикама в триггерные зоны при нижнепоясничном болевом синдроме/ В.А.Широков, А.В.Потатурко, И.М.Гончаренко. № 5. С. 116.
Биопсихосоциальный подход к ведению пациентов с основными хроническими неинфекционными заболеваниями в первичном звене здравоохранения/ А.Г.Закроева, О.М.Лесняк. № 10. С. 42.
Боль в спине: базисная и дифференцированная терапия/ Е.Е.Васенина, О.С.Левин. № 4. С. 54.

Возможности коррекции инсомнии (бессонницы) без применения снотворных препаратов/ М. Г. Полуэктов, П. В. Пчелина. № 5. С. 14.

Возможности позитронно-эмиссионной томографии при оценке эффективности лечения дисциркуляторной энцефалопатии/ К. В. Оверченко, М. С. Рудас, В. И. Шмырев. № 7. С. 88.

Возможности профилактики прогрессирования цереброваскулярных заболеваний у авиационных специалистов/ Г. Н. Бирюкбаева, А. Ю. Кузьмина. № 10. С. 34.

Возможности терапии посталкогольных изменений нервной системы/ О. А. Шавловская. № 5. С. 24.

Головная боль в общей практике/ Ю. Э. Азимова, В. В. Осипова. № 5. С. 7.

Инструменты сексолога при обследовании мужчин/ Н. Д. Кибрик, Ю. П. Прокопенко. № 10. С. 37.

Клиническая диагностика, неотложное и плановое лечение миогенных и артрогенных болевых синдромов в практике врача-стоматолога/ И. Н. Брега, А. В. Адоньева. № 5. С. 30.

Обследование пациента с вестибулярным головокружением в условиях городской поликлиники. Возможно ли это?/ О. В. Зайцева. № 10. С. 11.

Сексуальные дисфункции при тревожно-депрессивных расстройствах/ Е. В. Петрова, Т. Н. Вакина, Л. А. Бурмистрова. № 5. С. 112.

Скелетно-мышечные боли/ Н. В. Латышева, А. А. Пилипович, А. Б. Данилов. № 12. С. 72.

Стресс и расстройства адаптации/ Е. С. Акарачкова, О. В. Котова, С. В. Вершинина, И. В. Рябоконь. № 6. С. 61.

Терапия астенических состояний у больных, страдающих хронической ишемией мозга/ О. А. Шавловская. № 5. С. 10.

Цитиколин: новые терапевтические возможности/ О. А. Шавловская. № 10. С. 29.

Эректильные расстройства: особенности клиники и современные методы лечения/ М. И. Ягулов, Н. Д. Кибрик. № 5. С. 20.

Р

Ревматология

Использование диклофенака в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата/ Ю. А. Олюнин. № 7. С. 56.

Исследование эффективности, переносимости и безопасности гиалуроновой кислоты у пациентов с остеоартрозом коленных суставов/ С. Г. Аникин, Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева, Н. Г. Кашеварова, Т. А. Короткова, Е. П. Шарاپова. № 12. С. 92.

Кетопрофен при лечении острой и хронической боли: обзор литературных данных/ А. Е. Каратеев. № 7. С. 38.

Легочные проявления системных аутоиммунных заболеваний/ Д. В. Бестаев, Е. Л. Насонов. № 7. С. 66.

Лечение боли у больных остеоартрозом различной локализации/ Н. В. Чичасова. № 7. С. 44.

Новые критерии в оценке эффективности лечения

больных гонартрозом/ А. С. Канаев, Н. П. Акимов, С. Н. Шатохина, Н. В. Загородний. № 12. С. 64.

Остеоартроз у пациентов с семейной гипермобильностью суставов: клиничко-генеалогический анализ, риск возникновения и тяжесть течения/ И. А. Викторова, Н. В. Коншу, Д. С. Киселева. № 4. С. 34.

Применение симптоматических препаратов медленного действия при остеоартрозе суставов кистей/ Е. А. Леушина, О. В. Симонова. № 10. С. 90.

Профилактика нарушений минеральной плотности кости у подростков с дисплазией соединительной ткани/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева. № 4. С. 38.

Пути снижения гастроинтестинального риска при назначении нестероидных противовоспалительных средств/ Т. Л. Лапина. № 4. С. 47.

Роль остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, В. И. Демидов, Н. Ю. Жидоморов, А. Ю. Волков, Н. Ю. Сотникова. № 11. С. 89.

Синдром гипермобильности суставов: диагностика и лечение пациентов в амбулаторной практике/ И. А. Викторова, Д. С. Киселева, Г. М. Кульниязова. № 4. С. 42.

Современный подход к терапии боли при остеоартрозе/ Р. М. Балабанова. № 7. С. 62.

Сравнительная оценка влияния нимесулида на верхние отделы желудочно-кишечного тракта/ А. Е. Каратеев. № 7. С. 51.

Фенотипы ювенильного идиопатического артрита/ Ф. В. Рохлина, Г. А. Новик, Н. М. Калинина, Н. В. Бычкова. № 8. С. 51.

У

Уронефрология

Дифференцированный подход к выбору тактики ведения пациентов с вирусно-бактериальными уретритами, ассоциированными с ВПЧ-инфекцией/ Н. И. Скидан, Д. В. Орехов, А. П. Горбунов, Н. П. Евстигнеева, Ю. Н. Кузнецова. № 9. С. 18.

Заболевания органов мочеполовой системы на фоне ВИЧ-инфекции — актуальная проблема современного здравоохранения/ С. К. Яровой, М. В. Странадко. № 1. С. 50.

Патогенетические особенности морфологической картины фаций мочи больных хроническим пиелонефритом/ С. Н. Шатохина, Л. А. Дасаева, И. С. Шатохина, В. Н. Шабалин, Е. М. Шилов. № 1. С. 43.

Поиск клинических эквивалентов иммуотропных эффектов антибактериальных средств (на примере антибактериальной терапии острого обструктивного пиелонефрита)/ Е. Н. Карева, С. К. Яровой, Н. С. Александров. № 1. С. 36.

Тактика экстренной урологической помощи при ишемическом приапизме/ Р. А. Хромов, С. К. Яровой. № 1. С. 46.

Терапия пациентов с осложненной формой течения негонококкового уретрита, ассоциированного с условно-патогенными микроорганизмами/ Н. И. Скидан, А. П. Горбунов, В. А. Игликов. № 9. С. 12.

Эмпирическая терапия пневмонии у пациентов урологического профиля/ С. К. Яровой. № 9. С. 7.

Э

Эндокринология

Анализ клинического опыта применения отечественного дженерика золедроновой кислоты для лечения остеопороза/ А. В. Древаль, Л. А. Марченкова, И. В. Бахарев, Л. Н. Елисеева, Л. Б. Резникова, Н. Ю. Тихомирова, Е. В. Доскина, А. С. Аметов, И. И. Кочергина, Н. С. Мельникова, Л. Д. Оразмурадова, А. И. Димитриенко, Т. Г. Шемеровская, О. А. Смульская, Г. К. Мацневская. № 5. С. 124.

Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова. № 5. С. 69.

К вопросу о метаболических нарушениях у детей со сниженным уровнем витамина D и ожирением/ И. Л. Никитина, А. М. Тодиева, Т. Л. Каронова, Е. Н. Гринева. № 3. С. 10.

Коморбидный больной сахарным диабетом на амбулаторном приёме у терапевта/ А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, А. Ю. Магомедова, С. С. Казарцева, О. В. Ястребова. № 3. С. 18.

Можно ли вылечить или приостановить развитие постменопаузального остеопороза?/ Л. А. Бурмистрова, А. И. Кислов, В. И. Струков, О. В. Струкова-Джоунс. № 3. С. 91.

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клиничко-патологические взаимосвязи/ Т. А. Бокова. № 5. С. 64.

Новая парадигма ожирения/ И. В. Самородская. № 12. С. 48.

Применение альфакальцидола в лечении остеопороза/ М. И. Шупина, Г. И. Нечаева. № 12. С. 30.

Роль кальция, витамина D₃ и остеотропных минералов в профилактике и комплексном лечении перелома берцовой кости: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого эксперимента/ В. И. Демидов, Н. Ю. Жидоморов, О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Ю. Волков, В. Н. Носиков. № 12. С. 42.

Сахарный диабет и депрессия/ Н. В. Ворохобина, С. Н. Фогт, Е. А. Волкова, Ф. В. Шадричева. № 1. С. 81.

Сахарный диабет и заболевания пародонта — изучая взаимосвязь/ Х. Аль Зоман. № 3. С. 6.

Синдром диабетической стопы: тактика профилактических вмешательств/ И. В. Друж, Г. И. Нечаева, Е. А. Ряполова. № 12. С. 35.

Структура клинических факторов риска остеопороза и уровень потребления кальция с пищей в популяции женского населения Московской области/ Л. А. Марченкова, А. В. Древаль, М. А. Добрицына. № 5. С. 89.



XXII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

6 – 10 апреля 2015 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

• Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению основных заболеваний человека • Проблемы морали и этики современного медицинского сообщества. Врачебные ошибки • Медицина в XXI веке – превентивная, предсказательная, персонализированная. Формирование здорового образа жизни • Совершенствование системы высшего профессионального (медицинского) образования, информационные технологии в непрерывном профессиональном обучении • Современные подходы и инновационные технологии в профилактике, диагностике и лечении неинфекционных заболеваний. Взгляды врачей разных специальностей • Клинические рекомендации научно-практических медицинских обществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека • Диспансеризация. Внедрение высокотехнологичных диагностических мобильных систем в практику здравоохранения • Редкие болезни. Организация медицинской помощи, лекарственного обеспечения и социальной поддержки пациентов • Рациональное использование современных лекарственных средств в условиях поликлиники. Формулярная система, основанная на принципах доказательной медицины • Совершенствование скорой и неотложной медицинской помощи • Медицина катастроф. Актуальные вопросы • Междисциплинарные аспекты репродуктивного здоровья молодежи • Высокотехнологическая медицинская помощь в педиатрической практике.

Реклама 16+

ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ФОРМЫ: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (тромбозы и антитромботическая терапия)
- Кардиология (артериальная гипертония)
- Гастроэнтерология
- Эндокринология
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Стоматология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

«НОВОЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСНОВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА»

В рамках Конгресса проходит **Выставка** современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «**Федеральное руководство по использованию лекарственных средств**» (XVI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	СРОКИ ПРИЕМКИ
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	до 26. 12. 14
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	до 15. 12. 14
Конкурсные работы с комплектом сопроводительных документов	до 19. 01. 15
Регистрационные карты (приложение 4)	до 25. 03. 15
Заявки на участие в Выставке (приложение 6)	до 07. 03. 15

КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)
E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)
reg@medlife.ru (конкурсные карты)
kongress-omo@mail.ru (регистрационные карты)
trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)
stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)
secretariat@medlife.ru (выставление счетов)

Официальный сайт Конгресса: www.medlife.ru
Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат
Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



ЦИСТИТ... ПОД КОНТРОЛЕМ!

Узнайте больше
на сайте
www.cistitanet.ru



- 9 активных растительных компонентов
- Противовоспалительное и спазмолитическое действие
- Уникальная форма выпуска — паста*

*grls.rosminzdrav.ru по состоянию на 16.09.2014 г.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ