

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 9 2016

Симпозиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Инфекция органов мочевой системы
- Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря
- Нарушения фильтрационной функции почек
- Нарушения функции нижних мочевых путей нейрогенной природы
- Антибактериальная терапия инфекции мочевыводящих путей
- Рефлюкс-нефропатия

Коллоквиум



ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

- Острая асфиксия новорожденных
- Состояние беспокойства у детей
- Профилактика респираторных инфекций
- Круглогодичный аллергический ринит
- Церебральный паралич
- Управление течением бронхиальной астмы
- Профилактика ОРЗ
- Микоплазмоз
- Геморрагический васкулит

Актуальная тема

- Для кого тиболон? • Розацеа • Иммунное питание в онкохирургии
- Диспластический невус с признаками прогрессирования и начальной меланомы • Кальций и биосинтез коллагена • Дебют артериита Такаясу с острым коронарного синдрома

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейн-Барр; цитомегаловирусная инфекция; корь тяжелого течения; папилломавирусная инфекция; папилломы гортани/головных связок (фиброзного типа), папилломавирусная инфекция гениталий. Полная информация – см. Инструкцию по применению). Тошнота, рвота, боль в эпигастрии; временное повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в плазме крови, повышение концентрации мочевины в плазме крови; зуд; головная

Все дети болеют!



ИЗОПРИНОЗИН

БЕРЕЖНОЕ* ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ
без лишней медикаментозной нагрузки**



За дополнительной информацией обращаться: Общество с ограниченной ответственностью «Тева» Россия, 115054, Москва, ул. Валовая, д. 35 | Тел. +7 495 6442234 | Факс +7 495 6442235/36 | www.teva.ru
 *Инозин пранобекс – малоотоксичное вещество, не влияющее на функции здоровых клеток, с хорошей переносимостью (4); **Изопрринозин обладает неспецифическим противовирусным действием и иммуномодулирующей активностью (1), способствует сокращению продолжительности симптомов заболевания, тем самым снижая потребность в дальнейшем использовании симптоматических ЛС (2), уменьшает применение антибиотиков у детей на 93,5%, других неантибактериальных препаратов – на 78,3% (3); *Инструкция по медицинскому применению препарата Изаопринозин; *Осикад Л.В., Образцова Е.В. – Лечащий врач. – 10, 2012; *Елисеева М.Ю., Царев В.Н., Масихи К.Н., и др. – Справочник поликлинического врача. – №9. – 2010; *Булгакова В.А., Лечащий врач, 08/2012

РУ Номер ПН015167/01 от 18.09.2008. Лиц.: ФС-99-02-000920 от 09 сентября 2009, ФС-99-02-0020024 от 18 октября 2011

ISPR-RU-00209-DOK-PHARM-29032018

Лечащий Врач

№9 сентябрь 2016

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

Телефон: (495) 725-4780/83, (499) 703-1854
Факс: (495) 725-4783
E-mail: pract@osp.ru
<http://www.lvrach.ru>

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ОТДЕЛ
Галина Блохина

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Издательство «Открытые Системы»
Юридический адрес: 127254, город Москва,
пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13
Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82
© 2015 Издательство «Открытые Системы»
Все права защищены.

Издание зарегистрировано в Роскомнадзоре
05.06.2015. Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС77-62007

Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК

Подписные индексы:
Объединенный каталог «Пресса России» — 38300
«Каталог российской прессы» — 99479

РЕКЛАМА

ООО «Рекламное агентство «Чемпионс»
Светлана Иванова, Майя Андрианова,
Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Риммини»,
Москва, ул. Вереysкая, д. 29, стр. 32А

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 читатели!

*Перед вами номер, посвященный таким актуальным
темам, как педиатрия и уронефрология.*

*Хотела бы обратить ваше внимание на прекрасную
статью проф. Ф.С.Харламовой и соавторов «Мико-
плазмоз — триггер в формировании соматической
патологии у детей». Значительные колебания в инфи-
цированности населения (от 9% до 70%), ежегодные
сезонные подъемы заболеваемости и повторяющиеся
каждые 3–5 лет эпидемии заставляют врачей и ученых
внимательно относиться к этим микроорганизмам. Так,
инфицированность новорожденных, особенно недо-
ношенных детей, составляет 53%. Поэтому, по мнению
авторов, и с ними нельзя не согласиться, микоплазмоз
требует особого внимания педиатров, инфекционистов
и врачей семейной медицины.*

Я желаю вам познавательного чтения.

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

Лечащий Врач

Medical Journal

Сентябрь 2016, № 9

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

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Фитопрепараты в лечении и профилактике инфекции органов мочевой

системы/ А. В. Малкоч, Н. Н. Филатова, Н. Н. Хасабов 7

Phytopreparations in treatment and prevention of urinary apparatus infections/

A. V. Malkoch, N. N. Filatova, N. N. Khasabov 7

Антигомотоксическая терапия при нейрогенной дисфункции мочевого

пузыря/ М. Д. Карвэ, В. С. Дмитриева 13

Antihomotoxic therapy of neurogenic dysfunction of bladder/ M. D. Karve,

V. S. Dmitrieva 13

Профилактика контраст-индуцированных нарушений фильтрационной

функции почек/ Н. Т. Ватутин, М. И. Зинкович 18

Prevention of contrast-induced disorders of renal filtration/ N. T. Vatutin,

M. I. Zinkovich 18

Нарушения функции нижних мочевых путей нейрогенной природы

у детей и коррекция их методом транскраниальной магнитотерапии/

Т. В. Отпущенникова, Л. А. Дерюгина, И. В. Казанская 22

Neurogenetic disorders of lower urinary tracts in children and their correction by

transcranial therapy method/ T. V. Otpuschennikova, L. A. Deryugina, I. V. Kazanskaya . . 22

Современные представления об инфекции почек и мочевыводящих путей.

Принципы антибактериальной терапии/ О. Б. Поселюгина 26

Modern ideas of the infection of kidneys and urinary tract. principles

of antibacterial therapy/ O. B. Poselyugina 26

Структурно-функциональное состояние почек у детей с рефлюкс-

нефропатией на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения/

И. В. Зорин, А. А. Вялкова 30

Structural and functional conditions of kidneys in children with reflux nephropathy

in different stages of tubular and interstitial affection/ I. V. Zorin, A. A. Vyalkova . . 30

Под стекло 34

Under the glass 34

Изучение изменений нейропротективных и проапоптотических цитокинов

и возможности коррекции неврологического статуса у новорожденных

с острой асфиксией/ Г. С. Голосная 35

Study of changes in neuroprotective and proapoptotic cytokines and possibilities of

improving neurological status in newborns with acute asphyxia/ G. S. Golosnaya . . 35

Антигомотоксическая терапия состояний беспокойства у детей в сочетании с

лихорадкой и без нее — результаты исследования/ Р. Готтвальд, М. Вайзер . . 41

Anti-homotaxic therapy of anxiety in children with and without fever: study

outcomes/ R. Gottwald, M. Weiser 41

Эффективность бактериальных лизатов в профилактике респираторных

инфекций у детей/ Н. Г. Колосова 47

Efficiency of bacterial lysates in prevention of respiratory infections in children/

N. G. Kolosova 47

Коллоквиум

Colloquium



Распространенность, течение и терапия круглогодичного аллергического ринита, ассоциированного с грибами рода <i>Candida</i> , у детей/ Т. Г. Маланичева, А. М. Закирова, Н. В. Зиятдинова	52
Frequency, clinical course and therapy of year-round allergic rhinitis associated with <i>Candida</i> fungi in children/ Т. G. Malanicheva, A. M. Zakirova, N. V. Ziatdinova	52
Нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом (часть 1)/ В. М. Студеникин, А. А. Букш	56
Compromised nutritional status in children with cerebral palsy (part 1)/ V. M. Studenikin, A. A. Buksh	56
Современные возможности управления течением бронхиальной астмы/ Т. А. Чеботарева, А. А. Чебуркин	60
Modern possibilities of managing clinical course of bronchial asthma/ T. A. Chebotareva, A. A. Cheburkin	60
Новый взгляд на патогенетическую значимость применения ингаляционных препаратов в профилактике острых респираторных заболеваний/ Д. Д. Панков, Е. С. Ковригина, И. В. Ключникова	63
A new view on pathogenic importance of the use of inhaled drugs in the prevention of acute respiratory diseases/ D. D. Pankov, E. S. Kovrigina, I. V. Kluchnikova	63
Микоплазмоз — триггер в формировании соматической патологии у детей/ Ф. С. Харламова, О. В. Шамшева, Д. А. Воробьева, Ю. В. Романова, Н. Л. Вальтц, А. В. Денисова	68
Mycoplasmosis trigger in somatic pathology formation in children/ F. S. Kharlamova, O. V. Shamsheva, D. A. Vorobieva, Yu. V. Romanova, N. L. Valts, A. V. Denisova	68
Геморрагический васкулит на фоне активно персистирующих герпесвирусных инфекций/ Ф. С. Харламова, Н. Ю. Егорова, О. В. Шамшева, Н. Л. Вальтц, А. В. Денисова	74
Hemorrhagic vasculitis against actively persisting herpes-viral infections/ F. S. Kharlamova, N. Yu. Egorova, O. V. Shamsheva, N. L. Valtz, A. V. Denisova	74
Для кого тиболон?/ А. Л. Тихомиров, И. Б. Манухин, Е. И. Манухина, В. В. Казенасhev	78
For whom is tibolon?/ A. L. Tikhomirov, I. B. Manukhin, E. I. Manukhina, V. V. Kazenashev	78
Особенности патогенеза, клиники, диагностики и терапии розацеа/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова	81
Pathogenesis, clinics, diagnostics and treatment of rosacea/ L. A. Yusupova, E. I. Yunusova, Z. Sh. Garaeva, G. I. Mavlyutova	81
Иммунное питание в онкохирургии/ В. Э. Хороненко, Д. С. Баскаков, В. М. Хомяков, А. Б. Рябов, Ю. С. Донскова, П. А. Суворин, А. С. Маланова	87
Immune nutrition in cancer surgery/ V. E. Khoronenko, D. S. Baskakov, V. M. Khomyakov, A. B. Ryabov, Yu. S. Donskova, P. A. Suvorin, A. S. Malanova	87
Клинические признаки ABCDE в диагностике диспластического невуса с признаками прогрессирования и начальной меланомы/ О. А. Романова, Н. Г. Артемьева, М. Г. Солохина	92
ABCDE clinical signs in diagnostics of dysplastic nevus with the signs of progression, and melanoma on the first stage/ O. A. Romanova, N. G. Artemieva, M. G. Solokhina	92
Кальций и биосинтез коллагена: систематический анализ молекулярных механизмов воздействия/ О. А. Громова, И. Ю. Торшин, И. К. Томилова, А. В. Гилельс	96
Calcium and collagen biosynthesis: systematic analysis of molecular mechanisms of effect/ O. A. Gromova, I. Yu. Torshin, I. K. Tomilova, A. V. Gilels	96
Клинический случай дебюта артериита Такаясу с острого коронарного синдрома/ О. В. Симонова, М. В. Казаковцева	104
Clinical case debut Takayasu's arteritis with acute coronary syndrome/ O. V. Simonova, M. V. Kazakovceva	104
Последипломное образование	108
Postgraduate education	108

Актуальная тема

Topical theme

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

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. 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. Юшук/ 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)

Представлена межотраслевая программа «Здоровье 360»

2 сентября 2016 г. во Владивостоке при поддержке Администрации Приморского края состоялся круглый стол Комиссии РСПП по индустрии здоровья, Комиссии РСПП по фармацевтической и медицинской промышленности, Комитета ТПП РФ по предпринимательству в здравоохранении и медицинской промышленности и Ассоциации российских фармацевтических производителей, на котором была представлена межотраслевая программа профилактики заболеваний и укрепления здоровья работников промышленных предприятий «Здоровье 360».

Рассказывая о программе, В.Черепов, исполнительный вице-президент РСПП, председатель Комиссии по индустрии здоровья, уточнил, что предпосылкой к созданию «Здоровья 360» стал дефицит рабочих кадров, являющийся на данный момент одной из ключевых проблем для бизнеса. Делая основной упор на модернизацию производства, многие компании не уделяют должного внимания состоянию здоровья работника, которое сегодня переходит из второстепенного в группу основных факторов управления производительностью труда. А именно необходимость повышения производительности труда как «важнейшего фактора, который предопределяет общую конкурентоспособность экономики, динамику рынков, ускорение роста ВВП, повышение заработной платы» особенно отмечал в своем докладе на Санкт-Петербургском экономическом форуме в 2016 г. Президент РФ В.Путин.

«Программа «Здоровье 360» стала своего рода ответом отрасли на задачи, поставленные государством. «Здоровье 360» — это добровольное обязательство предприятий по непрерывному улучшению профилактики заболеваний и укрепления здоровья. Цель программы — повышение производительности труда через укрепление здоровья работников предприятия, выявление и коррекция основных факторов риска развития сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний, сахарного диабета», — рассказал В.Черепов. По его словам, основными задачами «Здоровья 360» являются вовлечение предприятий и отраслевых ассоциаций в активное решение вопросов охраны здоровья на рабочем месте и управление профессиональными рисками для здоровья, поддержка внедрения процессов управления здоровьем работников, а также содействие интеграции в соответствующие бизнес-процессы вопросов охраны здоровья не только работников, но и населения в целом.

В рамках программы «Здоровье 360» Комиссией по индустрии здоровья РСПП была разработана концепция проекта «Профилактика хронических неинфекционных заболеваний на рабочих местах». Названия направлений этого проекта говорят сами за себя: «Здоровое сердце», «Профилактика диабета», «Мужское здоровье» и «Женское здоровье». При этом основными блоками программы являются формирование профилактической среды на предприятии, добровольный скрининг на основные факторы риска, организация постоянно действующих тематических школ здоровья, развитие системы само- и взаимопомощи по оказанию первой доврачебной помощи и поддержанию здорового образа жизни, образовательные мероприятия (в формате семинаров, вебинаров, лекций) для медицинских работников, осуществляющих профосмотры и медицинское обслуживание работников предприятий.

Секрет красоты российских женщин

Компания Philips провела международное исследование «Индекс красоты», в котором приняли участие женщины из 11 стран мира, в том числе и России. Оно было призвано определить отношение представительниц разных стран к собственной внешности и индустрии красоты в целом. Так, 75% российских женщин считают себя красивыми — и этот показатель замыкает тройку лидеров после Индии (94%) и Турции (89%). Наименьший процент уверенных в своей внешности женщин был отмечен в Великобритании (26%) и Франции (40%).

Согласно полученным данным, абсолютное большинство (76%) женщин во всем мире и 86% в России считают, что здоровье и красота неразрывно связаны. Быть здоровой (73%), счастливой (57%) и находиться в хорошей физической форме (46%) — именно это является залогом уверенности российских женщин. Наиболее значимыми характеристиками, определяющими понятие «красота», россиянки назвали привлекательное тело, красивые глаза и хорошую кожу.

Подавляющее большинство (88%) россиянок испытывают большую уверенность в себе, когда чувствуют себя красивыми, — такой высокий показатель также был отмечен среди женщин в Китае. Половина опрошенных женщин в России (49%) стали больше внимания уделять ежедневному уходу за собой. 72% из них отметили, что предлагаемые высокотехнологичные продукты, такие как фены, выпрямители для волос, эпиляторы, приборы для очищения кожи лица и другие решения, делают их жизнь проще. Опрошенные женщины хотели бы видеть больше продуктов, которые позволят ухаживать за собой самостоятельно и помогут оставаться не только красивыми, но и здоровыми.

Участницам исследования был задан вопрос, ради кого они стремятся быть красивыми и ухоженными. 43% россиянок дали ответ «для себя», а 27% опрошенных женщин стараются хорошо выглядеть для своих партнеров. Быть привлекательными в глазах коллег важно для 65% российских женщин. Более того, респонденты уверены, что внешний вид оказывает влияние на продвижение по карьерной лестнице. В то же время давление со стороны общества, окружения или СМИ в сфере стандартов красоты испытывают только 9% опрошенных, а более 80% считают, что универсальных стандартов в этом вопросе не существует.

В современном мире цифровых технологий восприятие красоты тесно связано с развитием социальных медиа. Согласно полученным данным, 52% российских женщин делают селфи, и для 65% из них важно получить положительный отклик на публикацию, поскольку это придает им уверенности. При этом 18% опрошенных признались, что немедленно удаляют фотографию, если им не удастся применить фильтр или отредактировать ее таким образом, чтобы остаться довольной результатом. Только 24% россиянок используют социальные медиа для того, чтобы узнать больше информации о средствах по уходу за собой. Главными источниками сведений о новых продуктах и процедурах продолжают оставаться отзывы друзей (значимость таких рекомендаций отметили 27% опрошенных) и журналы (их читают 67% российских женщин).

Исследование «Индекс красоты» в 2016 г. охватило 11 стран мира при участии более 11 000 женщин из России, Франции, Великобритании, Германии, Польши, Китая, Японии, Южной Кореи, Индии, Турции и США. Первый опрос состоялся год назад среди 9 000 женщин из 9 стран мира, включая Россию.

48,6% участников опроса Лиги защитников пациентов признались, что платят за лечение

Отечественная медицина зачастую не является бесплатной, ситуация в отрасли ухудшилась за последние пять лет, а ожидание приема у специалиста в поликлинике порой затягивается на недели. Таковы предварительные итоги опроса, который проводит на своем сайте Лига защитников пациентов.

Э.Гаврилов, первый заместитель председателя Комиссии ОП РФ по охране здоровья, физической культуре и популяризации здорового образа жизни: «Результаты опроса Лиги защитников пациентов не стали для нас сюрпризом. Мы неоднократно писали о том, что доступность медпомощи в стране падает, сроки ожидания диагностических исследований и приема у специалистов увеличиваются, в результате пациенты вынуждены обращаться за платными медуслугами.

По нашим данным, полученным при опросе пациентов в регионах, реальные сроки ожидания приема у врача или диагностики сегодня в 2–3 раза

превышают нормативные. Особенно остро проблема стоит на селе, где обеспеченность врачами стала в 3–4 раза ниже, чем в городе, а смертность — на 14% выше. После проведения непродуманной оптимизации сети медицинских организаций за 2013 и 2014 гг. число амбулаторных посещений среди сельских жителей сократилось на 39 млн, эта тенденция продолжилась и в 2015 г. То есть ни о каком приоритете профилактической работы, о котором говорит Минздрав, не может быть и речи.

В отдельных регионах сложилась еще более тревожная ситуация. Так, в 2015 г. общая смертность в России составила 13,1 случая на 1000 населения, а в сельских районах Псковской области этот показатель составил 22,6. Ожидаемая средняя продолжительность жизни там составляет 66 лет, тогда как по стране в целом свыше 71 года.

В районах в первую очередь стали сокращать специализированные сельские койки (неврологические, кардиологические и т.д.). И все чаще сельского жителя с острой и тяжелой патологией скорая помощь, чтобы не везти за сотни километров в областной центр, доставляет на непрофильную общетерапевтическую койку в районной ЦРБ, где ему нельзя оказать специализированную помощь. Из-за этого в сельской местности растут непрофильные госпитализации и внутрибольничная летальность. Удивительно, но все это происходит на фоне ежегодного увеличения финансирования здравоохранения.

Мы наблюдали, как в стране в 2013 г. происходил неконтролируемый, ползучий рост платности медицинских услуг на 12%. В 2014 г. он сменился скачком в 25%. По данным Росстата денежный объем платных медицинских услуг в России в 2015 г. составил уже 506,8 млрд рублей, что почти на 7% больше, чем годом ранее.

Практически повсеместно мы сталкиваемся с искусственным сдерживанием предоставления пациентам бесплатных медицинских услуг. Граждане платят не за дополнительный комфорт, как заявляет МЗ РФ, а за то, чтобы не ждать месяц или два в очереди на диагностическое исследование или госпитализацию. Пациенты из регионов регулярно обращаются к нам с жалобами на то, что врачи назначают им сделать МРТ, но ожидание бесплатного исследования составляет до полугода, и приходится проходить томографию за свой счет. Подобным образом ситуация складывается и с другими исследованиями, а за консультациями узких специалистов жителям села приходится ездить в районный или областной центр.

Выталкивание пациентов в коммерческий сектор — следствие сокращений медорганизаций и медицинского персонала. Так, по данным Росстата, среднегодовая численность врачей в 2015 г. сократилась еще на 2,3 тысячи человек, а средних медицинских работников — на 22,4 тысячи человек. И это при том, что в 2014 г. были сокращены около 90 тысяч медработников. Суммарно за три года было сокращено около 100 тысяч коек в стационарах.

По-видимому, опрос россиян, проведенный Лигой защитников пациентов, красноречиво свидетельствует об итогах работы Минздрава за последние четыре года».

Лишь каждая пятая школа в России оборудована для детей с ограниченными возможностями здоровья

1 сентября 2016 г. вступил в силу федеральный государственный образовательный стандарт (ФГОС) для детей с ограниченными возможностями здоровья (ОВЗ), разработанный Минобрнауки. В этом году по нему начнут учиться первоклассники. Дети с ограниченными возможностями здоровья, которые пошли в школу до этого года, должны доучиваться по старым программам.

Комментирует член комиссии ОП РФ по социальной политике, трудовым отношениям и качеству жизни граждан Е.Курбангалеева: «Безусловно, школы не готовы к внедрению ФГОСа для детей с ОВЗ. «Доступная среда» — это только надводная часть айсберга, хотя и с ней все очень неблагодарно. АНО «НИЦ «Особое мнение», которое я возглавляю, при поддержке нашей Комиссии по социальной политике ОП РФ на сред-

ства президентского гранта проводит мониторинг доступности высшего образования для инвалидов и лиц с ОВЗ (в исследовании участвуют более 150 вузов страны). Но даже в вузах, которых на порядок меньше, чем школ, в большинстве случаев не реализована или реализована лишь частично доступная среда. Даже банальные пандусы, если они вообще имеются, могут быть установлены не под тем углом, колей пандуса может не совпадать с колеей коляски, могут отсутствовать поручни и т.п. Не везде можно даже решить вопрос с установкой таких приспособлений с учетом огромного количества необходимых согласований с надзорными инстанциями. Отдельной и большой проблемой является отсутствие специалистов-тьюторов для сопровождения и обучения детей. Те немногие, которые еще оставались, после повального закрытия коррекционных школ ушли из профессии. Специализированных программ обучения по различным типам нозологий и специальных устройств (для слабослышащих и слабовидящих) даже в подавляющем большинстве вузов нет, не то что в школах. Сами устройства могут стоить неподъемных денег для школ. Например, только специальная клавиатура для слабовидящих стоит около полумиллиона рублей, а брайлевский учебник — четверть миллиона. В школах нет средств для адаптации и отдыха детей с ОВЗ. Они тратят больше сил на усвоение материала, и отдых им просто необходим. Обучение в обычном классе — стресс для таких деток, а у обычных детей при совместном обучении с ними может ухудшиться скорость и качество усвоения материала, ведь учителя, не имеющие практики и навыков работы с особыми детьми, будут обязаны ориентироваться на них.

Психологический климат в отсутствие штатного психолога и загруженности педсостава тоже, с большой долей вероятности, будет тяжел для детей с ОВЗ. Конечно, надо с чего-то начинать и надо двигаться в направлении социализации детей с ОВЗ. Но все-таки для решений и внедрения ФГОСа нужна более подготовленная и образовательная, и инфраструктурная среда. Например, многие эксперты говорят о возможности создания единых (муниципальных или региональных) центров адаптации, где можно взять в аренду специализированные устройства и учебники для детей с ОВЗ по разным типам нозологий, съемные пандусы, нанять сертифицированных специалистов по установке специального оборудования, тьюторов, психологов, чтобы каждая школа не оставалась наедине с решением таких проблем. Это и улучшит качество обучения, и сэкономит бюджетные средства, и, наконец, поможет выполнять ФГОС».

В Общественной Палате состоялись «нулевые чтения» по законопроекту, связанному с геномной регистрацией в России

Эксперты отмечают рост числа преступлений и снижение уровня их раскрываемости. Согласно официальной статистике МВД России за 2015 год, только иностранными гражданами на территории России было совершено 89 300 преступлений.

В условиях террористической угрозы и преступности существующие методы идентификации субъектов преступления оказались недостаточными. Изучение мирового опыта показало, что именно геномная регистрация помогает в раскрытии до 60% совершаемых преступлений.

Главное новшество законопроекта — значительное расширение перечня лиц, которые будут обязаны пройти процедуру обязательной геномной регистрации. Законопроект предполагает включить в новый перечень осужденных и отбывающих наказание за совершение преступлений в виде лишения свободы; подозреваемых и обвиняемых в совершении преступлений; а также лиц, подвергнутых административному аресту.

На встрече также были обсуждены процессуальные, этические, информационные и финансовые проблемы, с которыми сталкиваются граждане, эксперты-криминалисты, следственные, судебные и другие органы при проведении обязательной и добровольной геномной регистрации граждан.

Фитопрепараты в лечении и профилактике инфекции органов мочевой системы

А. В. Малкоч¹, кандидат медицинских наук
Н. Н. Филатова, кандидат медицинских наук
Н. Н. Хасабов, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Инфекция органов мочевой системы (ИОМС) — важная медицинская и социальная проблема. Своевременная диагностика и правильно назначенное лечение позволяют снизить риск рецидивирования и осложнений ИОМС. Комбинированные фитопрепараты промышленного производства эффективны в составе комплексной терапии ИОМС, а на этапе противорецидивного и профилактического лечения могут использоваться как монотерапия.

Ключевые слова: инфекция органов мочевой системы, рецидив, лечение, профилактика, фитопрепараты.

Abstract. Urinary apparatus infection (UAI) is an important medical and social problem. Timely diagnostics and proper treatment allow to reduce the risk of UAI recurrence and complication. Combined phytopreparations of industrial production are effective as a component of UAI complex therapy, and may be used as monotherapy at the stage of preventive and anti-recurrence treatment.

Keywords: urinary apparatus infection, recurrence, treatment, prevention, phytopreparations.

Инфекция органов мочевой системы (синонимы: инфекция мочевыводящих путей, инфекция мочевых путей, инфекция мочевой системы, ИОМС) — это инфекционно-воспалительный процесс, локализующийся в различных отделах мочевыделительной системы. Этот термин в современной литературе используется двояко: 1) как групповое понятие, объединяющие такие заболевания, как пиелонефрит, абсцесс и карбункул почки, апостематозный пиелонефрит, цистит, уретрит и асимптоматическая бактериурия; 2) как нозологическая единица в ситуациях, когда наличие инфекции установлено, а признаки вовлеченности в инфекционный процесс конкретных структур (почки, мочевыводящие пути) выражены слабо или отсутствуют.

Клинически, особенно в амбулаторных условиях, установить уровень, на котором протекает воспалительный процесс, бывает чрезвычайно сложно. Локально протекающая в мочевых путях инфекция в той или иной степени вызывает реакцию всей мочевой системы, что не позволяет даже при скудной клинической симптоматике исключить поражения почечных структур и развитие пиелонефрита. Поэтому зачастую во многих странах предпочитают избегать топической диагностики, говоря о неосложненной, осложненной и рецидивирующей инфекции органов мочевой системы. Такой подход вполне оправдан, учитывая общность этиопатогенеза и принципов терапии этих заболеваний.

Инфекция органов мочевой системы, варианты ее течения, подходы к терапии — одна из самых частых тем медицинских публикаций. Несмотря на большое число статей и всестороннее освещение, актуальность этой проблемы и интерес к ней со стороны врачей всех специальностей не снижаются. И это неудивительно, ведь в структуре инфекционной заболеваемости ИОМС занимает второе место, уступая лишь респираторным инфекциям.

Значимость ИОМС зависит от половозрастной группы пациентов. В детском возрасте ИОМС встречается с частотой

около 20 случаев на 1000 детского населения, а ее ежегодный прирост составляет более 6% [1, 2]. Более 50% женщин за свою жизнь переносят хотя бы 1 эпизод ИОМС [3], ежегодно в нашей стране регистрируется до 36 млн случаев цистита [4].

ИОМС приобретает особую актуальность у людей пожилого и старческого возраста. Частота ее встречаемости у женщин и мужчин постепенно сравнивается, что обусловлено развивающейся практически у 100% мужчин доброкачественной гиперплазией простаты, нарушающей уродинамику. Кроме того, с возрастом нарастает частота старческого пиелонефрита, причем в большей степени у мужчин [5].

Экономическую значимость ИОМС подтверждает тот факт, что в США на долю ИОМС приходится более 7 млн визитов к врачу в год, из которых более 2 млн связаны с циститом [6]. а в России развитием или рецидивированием цистита вызваны около 60% визитов к урологу [4]. Около 15% всех амбулаторно назначаемых в США антибиотиков, общей стоимостью более 1 млрд долларов, выписываются по поводу ИОМС [7].

По характеру течения ИОМС делятся на неосложненную и осложненную. Неосложненная ИМП развивается, как правило, у людей без обструктивных уropатий, структурных изменений в почках и мочевыводящих путях или других predisposing факторов. Этот термин наиболее соответствует традиционному понятию «первичная».

Осложненная ИОМС (наиболее соответствует традиционному термину «вторичная») возникает у больных с обструктивными уropатиями, структурными аномалиями, мочекаменной болезнью, пузырно-мочеточниково-почечным рефлюксом, поликистозом почек, доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), выраженными функциональными нарушениями мочевыводящих путей, на фоне катетеризации мочевого пузыря и/или при инструментальных (инвазивных) методах исследования, а также у больных с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, подагра, другие метаболические нарушения. У мужчин любые ИМП обычно трактуются как осложненные. Осложненная ИОМС часто приобретает рецидивирующий (хронический) характер

¹ Контактная информация: malkoch@mail.ru

течения, т. к. сохраняются предпосылки для развития инфекционного процесса.

С практической точки зрения, особенно у детей, выделяют фебрильную и афебрильную ИОМС [1]. Фебрильная ИОМС преимущественно указывает на поражение верхних мочевых путей, афебрильная — на поражение нижних мочевых путей. Однако такое разделение является весьма условным.

Особое место занимает асимптоматическая (бессимптомная) бактериурия. Это бактериологический диагноз, который устанавливается при исследовании мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно короткие сроки. По определению Американского общества инфекционных болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA), асимптоматическая бактериурия — это изолированная бактериурия в образце мочи, полученном в условиях, исключающих контаминацию, и при отсутствии симптомов мочевой инфекции [8]. Диагноз бессимптомной бактериурии (ББ) может быть установлен:

- если в двух последовательных анализах мочи у женщин без клинических признаков ИОМС выделен один и тот же штамм микроорганизмов в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл;
- если в анализе мочи у мужчин без симптомов ИОМС однократно выделен бактериальный штамм в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл;
- если в анализе мочи, полученном при катетеризации как у мужчин, так и женщин, выделен бактериальный штамм в количестве $\geq 10^2$ КОЕ/мл.

Неосложненные ИОМС более чем в 95% случаев вызываются грамотрицательными микроорганизмами из семейства *Enterobacteriaceae*, причем основным возбудителем является *E. coli* (80–90%). Значительно реже при неосложненной ИМП выделяют *Staphylococcus saprophyticus* (3–5%), *Klebsiella* spp., *P. mirabilis* и др. [9].

У детей в 57% случаев возбудителем внебольничной ИОМС является *E. coli*, в 9% — *P. mirabilis*, в 9% — *Enterococcus* spp., в 9% — *Klebsiella* spp., в 6% — представители рода *Enterobacter*, в 6% — *Pseudomonas* spp. и в 4% — *Staphylococcus saprophyticus* и *Staphylococcus aureus* [10].

При осложненной и рецидивирующей ИОМС частота выделения грамотрицательной флоры снижается до 60%, а *E. coli* до 30%. В то же время чаще встречаются другие возбудители — *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp., грибы (преимущественно *Candida albicans*); значительно возрастает роль микробных ассоциаций, доля которых достигает 40%. Карбункул почки (кортикальный абсцесс) в 90% вызывается *Staphylococcus aureus*, основными возбудителями апостематозного нефрита, абсцесса почки с локализацией в медуллярном веществе являются *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. [9].

Особенности течения ИОМС в разных возрастных группах

Дети

ИОМС является одним из наиболее частых бактериальных инфекционных заболеваний в детском возрасте [11], встречаемость которого демонстрирует неуклонную тенденцию к росту [12]. Этому способствуют предрасполагающие факторы, включая незрелость иммунитета, аномалии развития органов мочевой системы, нарушения пассажа мочи, функциональные нарушения и др., что предопределяет высокую частоту рецидивов ИОМС (около 30% детей), у большинства — в течение 3 месяцев после дебюта [13, 14].

Течение ИОМС у детей имеет свои особенности. У детей раннего возраста в клинике пиелонефрита преобладают сим-

птомы бактериальной интоксикации. При осмотре обращает на себя внимание бледность кожных покровов, периорбитальный цианоз, пастозность век. Возможно развитие нейротоксикоза, появление менингеальной симптоматики, частых срыгиваний и рвоты на высоте интоксикации. Нередко дети первого года жизни отказываются от еды, что приводит к развитию гипотрофии.

В этот период детства пиелонефрит может протекать под разнообразными «масками»: диспептические расстройства, острый живот, пилороспазм, кишечный синдром, септический процесс и др. Подобная симптоматика всегда требует исключения острого пиелонефрита и инфекции мочевой системы [15].

В старшем детском возрасте картина острого пиелонефрита близка к типичной и сходна с таковой у взрослых. Однако и у них острый пиелонефрит может протекать под «масками» гриппа или острого аппендицита.

Рецидивирующий (хронический) пиелонефрит у детей развивается прежде всего при наличии постоянных факторов риска, но в некоторых случаях причины рецидивирования остаются неясными.

Цистит у детей старшего возраста, как и у большинства взрослых, протекает как местное страдание, без лихорадки и симптомов интоксикации. Для детей грудного и раннего возраста характерно течение цистита с симптомами общей интоксикации и лихорадкой, частое развитие странгурии (задержки мочи).

Женщины детородного возраста

ИОМС, включая пиелонефрит, среди женщин детородного возраста регистрируется в 30–50 раз чаще, чем у мужчин. Более половины женщин имеют в анамнезе хотя бы один эпизод ИОМС, у 25–40% пациенток этой возрастной группы в течение года ИОМС рецидивирует [3]. Большинство повторных эпизодов инфекции отмечается в нижележащих отделах мочевой системы, однако такие частые рецидивы повышают риск развития пиелонефрита.

Особое место занимает ИОМС у беременных. Беременность является фактором риска развития как осложненной, так и неосложненной ИОМС, которая нередко проявляется в виде бессимптомной бактериурии (ББ). Частота ББ у беременных составляет около 6–7% [9], острый цистит и острый пиелонефрит встречаются несколько реже — в 1–2,5% случаев, однако у 20–40% беременных с ББ во II и III триместрах развивается острый пиелонефрит [16, 17], а примерно у 1/3 пациенток, страдающих хроническим пиелонефритом, во время беременности отмечается обострение существующего до беременности заболевания [18]. Все это предопределяет необходимость назначения антибактериальной терапии беременным с ББ [9].

ИОМС у беременных создает риск серьезных осложнений как для самой беременной, так и плода и новорожденного: возрастает риск преждевременных родов, плацентарной недостаточности, преэклампсии, преждевременного излития околоплодных вод, хориоамнионита, рождения недоношенных или функционально незрелых детей, а также новорожденных с задержкой внутриутробного развития, признаками внутриутробной инфекции и детским церебральным параличом [19–21].

Пожилые пациенты

Широкому распространению ИОМС в пожилом и старческом возрасте способствует ряд факторов: изменение нормальных анатомо-физиологических особенностей органов малого таза (пролапс тазовых органов), несостоятельность эпителия мочевыводящих путей, уменьшение образования слизи, ослабление местного иммунитета, нарушения микро-

циркуляции, множество предсуществующих заболеваний, которые являются этиологическими по отношению к пиелонефриту (аденома простаты, мочекаменная болезнь, сахарный диабет и др.), увеличение загрязнения в области уретры в результате недержания мочи, недержания кала, старческого слабоумия (со снижением критики, опрятности и т. д.) [5, 22].

Частота встречаемости ИОМС у пожилых людей значительно выше, чем у молодых. По крайней мере 20% женщин и 10% мужчин старше 65 лет имеют мочевую инфекцию. В сравнении с молодыми людьми, среди которых наличие мочевой инфекции в 30 раз чаще встречается у женщин, у пожилых людей соотношение встречаемости заболевания женщина/мужчина снижается до уровня 2:1 [22]. Особое место среди ИОМС занимает старческий пиелонефрит, частота которого возрастает с каждым десятилетием жизни, достигая к 100 годам 45% у мужчин и 40% у женщин. Нарастают наиболее опасные гнойные формы, частота которых у мужчин приближается к 25%, у женщин — к 15% [5].

На клиническое течение пиелонефрита в пожилом возрасте во многом оказывает влияние общая коморбидность пациента, выраженность общедистрофических процессов, старческой или обусловленной патологией кахексий, на фоне чего клиническая картина даже гнойного и апостематозного пиелонефрита может быть скудной, характеризоваться только незначительными изменениями в анализах мочи. Отмечается преобладание общих симптомов, преимущественно мозговой симптоматики — нарушения ментальности, развитие летаргии, нарушения равновесия, внезапная потеря ориентировки в пространстве и во времени, недержание кала, мочи, снижение социальной активности. Стертость клинической симптоматики в такой ситуации приводит к несвоевременной установке диагноза, запоздалому лечению, ухудшает прогноз.

На фоне общего снижения иммунитета обострение пиелонефрита у пожилых людей чаще приводит к развитию гнойных осложнений, бактериемическому шоку и сепсису. Иногда в клинической картине доминируют симптомы нарушения кислотно-основного и водно-электролитного баланса вплоть до развития отека головного мозга.

Стертая клиническая картина, частое преобладание общих симптомов интоксикации создают значительные трудности в своевременной диагностике пиелонефрита у пожилых пациентов. Известно, что в 13% случаев пиелонефрит не диагностируется (чаще у мужчин седьмого десятилетия жизни, особенно в отягощенных онкологической патологией случаях), а гипердиагностика допускается в 10% случаев (чаще у женщин восьмого и девятого десятилетия жизни) [5].

Особенности лечения ИОМС в отдельных группах пациентов

Важность своевременной диагностики и лечения ИОМС несомненна.

Ключевую роль в терапии ИОМС играют антибактериальные препараты, выбор которых довольно широк. Их применение в разных группах пациентов имеет свои особенности и ограничения. Так, при лечении мочевой инфекции применение цефепима и ко-тримоксазола противопоказано у детей до 2 месяцев, а меропенем — до 3 месяцев жизни. Применение фторхинолонов в детском возрасте допускается только в отдельных случаях при осложненном пиелонефрите, вызванном *P. aeruginosa* или полирезистентными грамотрицательными возбудителями. Препаратами выбора являются амоксициллин/клавуланат и пероральные цефалоспорины II—III поколения [9].

Особенностью антибактериальной терапии беременных и кормящих женщин является необходимость учитывать безопасность препаратов для плода и ребенка. В течение всего периода беременности противопоказаны к использованию фторхинолоны, аминогликозиды применяются только по жизненным показаниям, а применение ко-тримоксазола возможно только во II триместре беременности. Фторхинолоны противопоказаны в течение всего периода кормления грудью, а применение ко-тримоксазола — в первые 2 месяца кормления грудью. В случае жизненной необходимости назначения этих препаратов ребенок на время терапии должен быть переведен на искусственное вскармливание.

При лечении ББ препаратами выбора являются фосфомицина трометамол и амоксициллин; альтернативный препарат — нитрофурантоин. При лечении пиелонефрита беременных препаратами выбора являются цефалоспорины II—III поколения (цефуроксим, цефотаксим), амоксициллин/клавуланат, ампициллин, амоксициллин [9].

ИОМС у пожилых чаще всего носит осложненный характер, поэтому комплексная терапия должна включать коррекцию предрасполагающих к возникновению инфекции факторов. Кроме того, функция почек у людей пожилого возраста нередко снижена, что необходимо учитывать при назначении и расчете дозы любого препарата, но особой осторожности требует использование аминогликозидов, нитрофурантоина и ко-тримоксазола [9]. Профилактическое применение антибактериальных средств у пожилых больных также ограничено в большей степени, чем в других группах, так как токсические эффекты лекарственных препаратов могут превышать положительный эффект терапии [5].

Роль и место фитопрепаратов в лечении и профилактике ИОМС

Частое рецидивирование ИОМС диктует необходимость проведения повторных курсов антибактериальной терапии. Кроме того, таким пациентам назначается длительное противорецидивное лечение, включающее уросептические препараты, а детям курсы противорецидивной терапии проводятся даже после первого эпизода неосложненной ИОМС. Это ставит перед врачом сложную задачу, когда нужно, с одной стороны, добиться полной эрадикации возбудителя и максимально снизить риск повторного заболевания, а с другой, избежать побочных эффектов и осложнений антибактериальных препаратов.

Одним из способов решения этой задачи является применение фитопрепаратов в комплексной терапии ИОМС. Эффективность некоторых растений и растительных препаратов в лечении и особенно профилактике ИОМС хорошо известна многие столетия. Врачи древности (Гиппократ, Авиценна, Гален и др.) уделяли им особое внимание, т. к. растения были основным источником приготовления лекарств. Не обходили вниманием фитотерапию такие корифеи отечественной медицины, как Н. Ф. Филатов, С. П. Боткин, В. П. Образцов, Е. М. Тареев и многие другие.

От пожилых пациентов часто можно услышать, что они постоянно принимают различные настои и отвары собственного приготовления, рецепты которых поведала «еще бабушка». Эффективность и, главное, необходимость такой терапии оценить сложно, однако представление о пользе фитотерапии среди населения довольно распространено. И этому есть основания. Многие растения обладают выраженными антимикробными, противовоспалительными, спазмолитическими и анальгетическими свойствами, поэтому приготовленные из них препараты с успехом применяются в лечении ИОМС.

Многие растения, содержащие в своем составе флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, эфирные масла, способны оказывать непосредственное бактериостатическое и бактерицидное действие [23–25]. Выраженно влияя на pH мочи, некоторые растительные компоненты создают для бактерий непригодную для выживания среду. А спазмолитический и диуретический эффект некоторых фитопрепаратов облегчает восстановление нормального пассажа мочи и очищение слизистых от бактериальных клеток [26].

Например, в состав корня любистока входят эфирные масла и фалькаринол, обладающие антибактериальными свойствами, фталиды, снижающие воспаление. Схожими свойствами обладают эфирные масла апельсина, сосны обыкновенной, шалфея, перечной мяты. Богатые кремнием соединения хвоща в организме образуют защитные коллоиды, препятствующие кристаллизации минеральных компонентов и затрудняющие образование мочевых камней. Трава золотарника способствует растворению камней в почках и мочевом пузыре, обладает противовоспалительным действием. Благодаря растворимым соединениям кремниевой кислоты трава горца птичьего (спорыша) препятствует образованию мочевых камней. Спорыш способствует отхождению конкрементов из почек и мочевого пузыря, снижает воспалительную реакцию эпителия мочевых путей. Действие ромашки обусловлено комплексом веществ, содержащихся в цветочных корзинках. Полифенольное соединение ромашки, а также кумарины оказывают умеренное спазмолитическое и противовоспалительное действие. Клюква сохраняет питательные и витаминные свойства благодаря содержанию в ягодах бензойной кислоты, обладающей противомикробными свойствами. Пектиновые вещества клюквы легко образуют нерастворимые соединения — хелаты — с тяжелыми и радиоактивными металлами, способствуя их детоксикации и выведению из организма [22, 26]. Эти свойства плодов клюквы хорошо известны и давно используются при лечении ИОМС в виде настоев, отваров, клюквенного сока. Также экстракт плодов клюквы является основой некоторых лекарственных препаратов промышленного производства, таких, например, как Журавит.

Эти и многие другие растения для наших предков служили основными «производственными» источниками лекарственных препаратов, немного в меньшей степени использовались животные и в гораздо меньшей — минералы. Значимость знания лечебных свойств растений и умения приготовить из них лекарственный препарат подчеркивается одним из древних названий врача — «травник».

Однако многие растения, обладающие лечебными свойствами, являются потенциально ядовитыми или могут приобрести такие свойства при неправильном приготовлении или комбинации. Кроме того, при изготовлении лекарственного препарата имеет значение «чистота» лекарственного сырья, отсутствие примесей и загрязнений. Добиться такого в «домашних условиях» крайне сложно, а проконтролировать процесс приготовления и вовсе невозможно. Поэтому употребление кустарно приготовленных растительных препаратов таит в себе серьезную опасность. В нашей практике имелись случаи развития острой печеночной или почечной недостаточности после употребления настоев и бальзамов на основе комбинации нескольких растений, иногда со смертельным исходом.

С другой стороны, правильно приготовленная смесь растительных препаратов из проверенного сырья, с возможностью лабораторного и биологического контроля, предварительными испытаниями и тестированием является не только вполне безопасной, но часто по своему лечебному эффекту

не уступает химическим лекарственным препаратам, при этом может применяться длительно и без отрицательных последствий.

Современное промышленное производство фитопрепаратов отвечает нескольким важным условиям [27]:

- тщательный отбор, анализ и селекция собственного посевного материала без применения генной инженерии, возделывание на плантациях, расположенных в экологически чистых регионах;
- продуманные и рассчитанные условия сбора и обработки урожая, позволяющие сохранить высококачественный растительный материал;
- высокотехнологичное производство с запатентованным методом низкотемпературной вакуумной экстракции, позволяющим сохранить активные вещества растительного сырья;
- контроль качества на всех этапах — от сырья до конечного продукта. Использование масс-спектрометрии позволяет подтвердить, что любая капля или таблетка, произведенная в соответствии с фитонирингом, будет иметь одинаковое содержание биологически активных компонентов и, соответственно, гарантировать терапевтическое действие;
- безопасность и эффективность фитопрепарата, подтвержденные проведением необходимых экспериментальных доклинических и клинических исследований.

Приготовленный таким образом препарат характеризуется стандартным количеством активных веществ, обеспечивает точность дозирования и создает условия для наибольшего лечебного результата [27]. И, что наиболее важно, отвечает наивысшим параметрам безопасности, позволяющим длительное применение.

На отечественном рынке представлен довольно широкий спектр комбинированных фитопрепаратов, соответствующих этим требованиям (Фитолизин, Бруснивер, Пролит, Канефрон, ЦистоТранзит и другие). Такие фабричные растительные препараты пользуются неизменной популярностью, а некоторые, например Фитолизин, используются многие годы и заслужили доверие пациентов.

Несмотря на доказанную эффективность комбинированных фитопрепаратов, невозможно их считать альтернативой антимикробной химиотерапии, которая обеспечивает быстрый и прогнозируемый эффект по эрадикации возбудителей ИОМС. Однако для некоторых категорий пациентов значение фитотерапии неопределимо.

Во-первых, это категория пациентов, предпочитающих «экологическое» лечение, для которых фитопрепараты становятся фактически препаратами выбора.

Во-вторых, пациенты с индивидуальными психосоциальными особенностями: обеспокоенные, тревожные, считающие, что если они «не будут ничего делать, произойдет что-то непоправимое». Часто такие «наседки» встречаются среди родителей, которые буквально требуют от врача назначить терапию, чтобы «прикрыть» ребенка. Противоположность им составляют беззаботные, не следящие за собой, не желающие идти к врачу — для них применение фитопрепаратов может стать единственным способом какого-то воздействия на микробно-воспалительный процесс.

Однако наиболее важной является третья группа пациентов. Это люди разного возраста и пола, которым, вследствие рецидивирующей инфекции мочевой системы, действительно необходимы длительные курсы фитопрепаратов. Особенно это относится к пожилым пациентам. В период стихания у них инфекционно-воспалительного процесса лекарственные сборы оказывают отчетливое противовоспалительное



УЙДИТЕ ОТ ЦИСТИТА



9 РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ
ПРОТИВ ЧАСТЫХ ПОЗЫВОВ, БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ

*Фитолизин® применяется в составе комплексной терапии, способствует устранению боли, вызванной воспалением

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

действие и могут использоваться как в сочетании с химиопрепаратами (чередование курсов — антибактериальный препарат — фитолечение), так и отдельно в качестве поддерживающей многомесячной терапии. Более того, при хронических процессах, при наличии противопоказаний к активной антибактериальной терапии (конечно, не при выраженном инфекционном процессе) фитолечение выходит на первый план [5].

Многочисленные исследования, в том числе проведенные нами, показывают высокую эффективность применения комплексных растительных препаратов (Фитолизин, Канефрон) при лечении легкой неосложненной инфекции у женщин, иногда даже в качестве монотерапии; использование этих препаратов в комплексной терапии позволяет снизить ее длительность и курс антибактериальных средств. При проведении противорецидивной терапии, профилактике ИОМС эти фитопрепараты с успехом применяются как монотерапия.

Аналогичные данные приводятся и по эффективности комбинированных фитопрепаратов у детей и беременных женщин. У них преимуществом применения комплексного растительного препарата в целях профилактики рецидивов инфекции мочевой системы является меньшая частота побочных эффектов по сравнению с антибактериальными препаратами. Особое значение имеет возможность длительного применения этих средств при беременности, например, при бессимптомной бактериурии [19, 21, 22, 27–29].

Эффективность промышленных фитопрепаратов обусловлена оптимальной комбинацией растений, позволяющих оказать на мочевую систему комбинированный эффект, сочетая в себе воздействие на разные звенья патогенеза. Например, в состав препарата Фитолизин входят производные многих растений (трава золотарника, трава хвоща полевого, трава горца птичьего, корневища пырея, шелуха лука, листья березы, семена пажитника, корень петрушки, корень любистока, масла апельсина, шалфея, мяты перечной, сосны обыкновенной), что позволяет получать антибактериальный, противовоспалительный, диуретический, спазмолитический и литолитические эффекты. Применение подобного препарата в качестве средства профилактики рецидивов часто позволяет добиться стойкой ремиссии без применения химических антимикробных средств.

Таким образом, инфекция органов мочевой системы является важной медицинской и социальной проблемой. Своевременная диагностика и правильно назначенное лечение позволяют снизить риск рецидивирования и осложнений ИОМС. Однако у значимого количества пациентов ИОМС приобретает рецидивирующий характер, что требует проведения частых курсов противорецидивной антимикробной терапии. Комбинированные фитопрепараты промышленного производства эффективны в составе комплексной терапии ИОМС, а на этапе противорецидивного и профилактического лечения могут использоваться как монотерапия. Особенностью комбинированных растительных препаратов промышленного производства, по сравнению с химическими антимикробными средствами, является более высокая степень безопасности, что позволяет их широко использовать у детей, беременных женщин и лиц преклонного возраста. ■

Литература

1. Urinary Tract Infection In Children (Diagnosis, Treatment And Long-Term Management). National Collaborating Centre for Women's and Children's Health UK. Clinical Guideline, August 2007.
2. Лукьянов А. В. Инфекции мочевой системы у детей (этиология, механизмы развития, диспансеризация). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Омск, 2005.
3. Lindsay E. N. Managing recurrent urinary tract infections in women // Women's Health. 2005; Jul, 1: 39–50.

4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению цистита. Российское общество урологов. Саратов, 2014.
5. Кузнецова О. П., Воробьев П. А., Яковлев С. В. Инфекции мочевыводящих путей // РМЖ. 1997, № 1.
6. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am J Med. 2002; 113: 5 S–13 S.
7. Mazzuli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management // J Urol. 2002; 168: 1720–1722.
8. Nicolle L. E., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // Clin Infect Dis. 2005; 40: 643–654.
9. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова М.: Боргес, 2002. С. 384.
10. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций мочевой системы внебольничного происхождения (АРМИД) / Под ред. Страчунского Л. С., Коровиной Н. А. Пособие для врачей. 2002. С. 22.
11. Zorc J., Kiddoo D., Shaw K. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections II // Clin. Microbiol. Rev. 2005. № 18. P. 417–422.
12. Письмо МЗиСР РФ «Об организации медицинской помощи детям с инфекцией мочевыводящих путей» № 567-BC от 26.01.2007.
13. Shlager T. Urinary tract infections in infants and children II Infect // Dis. Clin. 2003. № 17. P. 353–365.
14. Jantunen M. E., Saxen H. Recurrent urinary tract infections in infancy: relapses or reinfections II // J. Infect. Dis. 2002. V. 185, № 3. P. 375–379.
15. Нефрология детского возраста / Под ред. В. А. Таболина, С. В. Бельмера, И. М. Османова). Практическое руководство по детским болезням / Под ред. В. Ф. Коколиной и А. Г. Румянцев. М.: ИД Медпрактика-М, 2005. Т. VI. С. 539–589.
16. Cunningham F. G., Morris G. B., Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: a clinical review // Obstet Gynecol. 1973; 42: 112–114.
17. Wright et al. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Rapid answers using Cochrane library // Canadian Family Physician. 1993; 48: 58–60.
18. Gilstrap L. C. et al. Renal infection and pregnancy outcome // Am J Obstet Gynecol. 1981; 141: 709.
19. Гуменюк Е. Г. Современные подходы к профилактике и лечению инфекций мочевыводящих путей во время беременности // Журн. акуш. и жен. бол. 2005. Т. 54, № 4. С. 81–87.
20. Иванов Д. Д., Назаренко В. И., Кушнirenко С. В. и др. Фитотерапия метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа: возможности фитониринга // Здоровья України. 2005. № 17. С. 46–47.
21. Хилькевич Е. Г. Возможности фитотерапии при инфекции мочевых путей в акушерской практике // Акуш. и гин. 2011. № 5. С. 115–119.
22. Смирнов В. В., Мавричева И. С., Гаврилова А. Е. Инфекция мочевых путей в пожилом возрасте (старше 65 лет) и ее коррекция в амбулаторной практике // Лечащий Врач. 2010. № 1.
23. Liu Y., Black M. A., Caron L. et al. Role of cranberry juice on molecular-scale surface characteristics and adhesion behavior of Escherichia coli // Biotechnol Bioeng. 2006. V. 93, № 2. P. 297–305.
24. Scalbert A. Antimicrobial properties of tannins // Phytochemistry. 1991. № 30. P. 3875–3883.
25. Howell A. B., Vorsa N., Marderosian A. et al. Inhibition of the adherence of P-fimbriated Escherichia coli to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries // N. Engl. J. Med. 1998. № 339. P. 1085–1086.
26. Лавренова Г. В., Лавренов В. К., Онушко В. Д. От всех болезней (лекарственные растения полей и лесов). Справочник. Донецк: МП «Отечество», 1994, 523 с.
27. Эрман М. В. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей // Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2014. № 2.
28. Вознесенская Т. С., Кутафина Е. К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей // Педиатрическая фармакология. 2007. 4 (5). 38–40.
29. Алешин И. В., Зайцев Ю. Е. Фитотерапия в лечении инфекции мочевыводящих путей у детей // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 5.

Антигомотоксическая терапия

при нейрогенной дисфункции мочевого пузыря

М. Д. Карвэ*, 1

В. С. Дмитриева**

* ЗАО «Медицинские услуги» Детский Центр диагностики и лечения им. Н. А. Семашко, Москва

** ФГБУ ГНИЦ ПМ МЗ РФ, Москва

Резюме. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) — собирательное понятие, объединяющее большую группу нарушений его резервуарной и эвакуаторной функции, которые развиваются вследствие поражения механизмов регуляции мочеиспускания различного генеза и на различном уровне. Коррекция НДМП функционального характера должна быть направлена на оптимизацию обменных процессов в организме и поддержку функционального состояния органов, ответственных за выведение гомотоксинов.

Ключевые слова: нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, комплексная терапия, комплексные антигомотоксические препараты.

Abstract. Neurogenic dysfunction of bladder (NDB) is a collective notion which combines a great number of disorders in its reservoir and evacuation function which develops as a result of affection of urination regulation mechanisms of different genesis at different levels. Functional correction of NDB must be directed to the optimisation of metabolism in organism and support of functional condition of organs responsible for homotoxin evacuation.

Keywords: neurogenic dysfunction of bladder, complex therapy, complex antihomotoxic preparations.

Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) — собирательное понятие, объединяющее большую группу нарушений его резервуарной и эвакуаторной функции, которые развиваются вследствие поражения механизмов регуляции мочеиспускания различного генеза и на различном уровне (корковые, спинальные центры, периферическая иннервация) [2]. Нарушения в рефлекторной дуге «ора головного мозга — мочевой пузырь» (МП) могут быть органического или функционального характера. При обследовании большинства больных анатомический дефект в нервной системе, как правило, не обнаруживается, что позволяет говорить о функциональном характере НДМП.

Согласно литературным данным [3], причинами функциональных расстройств акта мочеиспускания и уродинамики являются:

- несинхронное созревание систем регуляции акта мочеиспускания;
- дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС);
- дисфункция нейроэндокринной регуляции МП;
- нарушение чувствительности рецепторов МП;
- нарушение биоэнергетики детрузора.

При этом ведущая роль принадлежит гипоталамо-гипофизарной недостаточности с задержкой созревания высших центров вегетативной регуляции нижнего отдела мочевого тракта и гормональной регуляции. По-видимому, долгосрочная нейроэндокринная регуляция функции МП тесно связана с регуляцией процессов обмена в организме и в особенности с регуляцией водно-солевого обмена гипоталамо-гипофизарной областью головного мозга и ВНС. Регуляторной роли ВНС принадлежит важное, если не решающее, значение в поддержании постоянства внутренней среды организма, т. е. гомеостаза [1]. Ее роль тесно переплетается с эндокринной

регуляцией гомеостаза, особенно это касается действия половых гормонов.

Учитывая преимущественное представление в клетках МП нервных окончаний парасимпатического отдела ВНС, проявления НДМП связаны в основном с нарушением контроля функций МП со стороны парасимпатического отдела ВНС. Считается, что, несмотря на присутствие в клетках МП нервных окончаний симпатического отдела ВНС, нарушения в симпатической иннервации не приводят к выраженным нарушениям мочеиспускания [1].

Регулирующая роль ВНС в процессах метаболизма тесно связана также с иммунной системой через систему цитокинов, к которым относятся интерлейкины, лимфокины, монокины, интерфероны и ростовые факторы [4]. Цитокины способствуют обмену информацией между клетками иммунной, гормональной и нервной систем. По-видимому, особенности обменных процессов в организме нарушают процессы обмена информацией, осуществляемой цитокинами, и ослабляют иммунологическую защиту организма. Это приводит к снижению устойчивости организма к инфекционным агентам и на уровне мочеполовой системы манифестирует в виде пиелонефрита, цистита, уретрита, вульвовагинита.

Больные с НДМП функционального характера наиболее часто впервые обращаются к урологу или нефрологу, так как в клинике преобладает нефроурологическая симптоматика в виде нарушений акта мочеиспускания, которые проявляются в виде гипер- или гипорефлекторного мочевого пузыря.

Гипорефлекторный тип МП проявляется редкими мочеиспусканиями с ослаблением или отсутствием позыва, увеличением объема выделенной мочи, иногда недержанием мочи по типу парадоксального недержания.

Гиперрефлекторный МП проявляется усилением позыва на мочеиспускание, поллакиурией, дизурией, часто дневным и/или ночным недержанием мочи. У большинства больных нарушения акта мочеиспускания проявляются как гиперреф-

¹ Контактная информация: semashko2012@yandex.ru

лекторный мочевого пузыря. Как правило, у больных с НДМП выявляются различные жалобы на дисфункцию желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, а также головные боли по типу мигреноподобных, нарушения сна, кардиологические жалобы, различные поведенческие отклонения. У большинства больных с этой патологией по данным УЗДГ определяются сосудистые нарушения в головном мозге и вертебробазилярной области, а также нарушения периферического кровообращения. У части детей присутствует аллергический компонент с кожными проявлениями, сезонным обострением симптоматики со стороны ЛОР-органов и эпизодами астматического бронхита. По-видимому, такая взаимосвязь осуществляется через влияние гистамина, рецепторы к которому обнаружены на мембранах мышечных клеток МП, а также с недостаточной активностью гистаминазы, синтезируемой в почках и расщепляющей гистамин.

Материалы и методы исследования

Проведенные нами исследования у более чем 100 детей с признаками НДМП позволили диагностировать функциональный характер НДМП.

Диагностика основывалась на данных УЗИ органов брюшной полости и мочевого пузыря с обязательным определением объема МП до и после акта мочеиспускания, урофлоуметрии. По показаниям у части больных была проведена экскреторная урография, цистография и цистоскопия. Лабораторные исследования включали исследование утренней порции мочи общей и из средней струи, определение кишечной и мочевой флоры, при необходимости исследование мазков из уретры и влагалища, проведение полимеразной цепной реакции на выявление хламидий, уреаплазм и цитомегаловируса. Определялась функция почек по данным пробы Зимницкого и клиренсовыми методами. Определялся электролитный состав крови и мочи. В суточной моче определялись ферменты — холинэстераза и лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, мочевая кислота, оксалаты, цистин, антикристаллообразующая способность мочи, тест на перекиси и кальцифилаксию. У большинства больных проведено УЗДГ сосудов шеи и головного мозга, электроэнцефалография, ЭХО-графия мозга.

Результаты исследований

Проведенные исследования показали, что у 80% детей диагностировался гиперрефлекторный МП и только у 20% — гипорефлекторный МП. Необходимо подчеркнуть, что больные с гипорефлекторным МП, как правило, активно не предъявляли жалоб на нарушения акта мочеиспускания и признаки гипорефлекторного МП в основном диагностировались по данным УЗИ и урофлоуметрии. У 2/3 больных определялись нарушения того или иного вида солевого обмена, что проявлялось в виде повышенной экскреции с мочой кальция, оксалатов, уратов, фосфатов, снижения антикристаллообразующей способности мочи с появлением в моче кристаллов солей, положительные тесты на кальцифилаксию и присутствие перекисей в моче. Таким образом, диагностировался симптомокомплекс метаболических нарушений с формированием дисметаболической нефропатии с НДМП.

Нарушения уродинамики, кровообращения и присоединение метаболических нарушений на фоне изменений pH мочи способствуют присоединению инфекции мочевых путей по типу цистита, уретрита и вульвовагинита, которые определялись у 1/3 больных.

У взрослых больных основной причиной НДМП были инфицирование урогенитальной системы и формирование моче-

каменной болезни. У большинства этих больных выявлены те или иные нарушения кровообращения в вертебробазилярной области, сосудах головного мозга, по типу ангиоспазма, и нарушения венозного оттока. У части больных отмечались отклонения со стороны эндокринной системы в виде гипотиреоза, узлового зоба, климактерического синдрома у лиц женского пола. У мужчин выявлялись признаки простатита, а несколько больных имели аденому простаты I степени.

Электропунктурная диагностика по методу Фолля, проведенная нами более чем у 100 больных с жалобами на боли в животе и пояснице, на отклонения в акте мочеиспускания, головные боли, повышенную утомляемость, проявления аллергии, выявила различные сочетанные отклонения со стороны органов и систем в зависимости от преимущественной иннервации тем или иным отделом вегетативной нервной системы.

При диагностике биологически активных точек (БАТ) МП, как правило, выявлялись повышение или снижение активности БАТ тела МП, мочевого пузыря, мочевого сплетения, дна, шейки и сфинктера МП. Как правило, эти отклонения сочетались с изменениями активности в БАТ почек, уретры и органов половой системы. У части больных отмечались отклонения в БАТ щитовидной, паращитовидной желез, гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников и тимуса.

Проведенные нами исследования позволяют предполагать, что в основе выявленных метаболических нарушений лежат конституционально-генетические особенности процессов метаболизма в организме, сопровождающиеся усилением процессов катаболизма и приводящие к возникновению эндогенного «метаболического» стресса. Развитие НДМП является проявлением недостаточной адаптации почек и МП к продуктам или гомотоксинам «метаболического» стресса, выводимых из организма через мочевую систему.

В свете вышеизложенного коррекция НДМП функционального характера должна быть направлена на оптимизацию обменных процессов в организме и поддержку функционального состояния органов, ответственных за выведения гомотоксинов. Комплекс терапевтических мероприятий должен включать:

- 1) коррекцию дисбактериоза и ликвидацию нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы;
- 2) лечение инфекции мочевых путей с коррекцией и поддержанием нейтрального pH мочи;
- 3) коррекцию вегетативной нервной регуляции МП;
- 4) коррекцию нейроэндокринной регуляции МП;
- 5) коррекцию энергетического статуса МП;
- 6) коррекцию иммунного статуса;
- 7) коррекцию периферического кровообращения.

Всем этим требованиям отвечает антигомотоксическая терапия с применением комплексных антигомотоксических препаратов. Согласно работам профессора Х.Хайне действие антигомотоксических препаратов соответствует функциональной модели поведения цитокинов и направлено на коррекцию информационного обмена, осуществляемого в матриксе [4]. Эти препараты позволяют одновременно воздействовать на разные звенья метаболической цепи и восстанавливать нарушенное равновесие в нейроэндокринной регуляции обменных процессов, нормализуя функцию МП, а также других органов и систем. В каждом случае препараты подбирались в соответствии с результатами тестирования их по методу Фолля и выбирались те препараты, которые нормализовали все или большинство отклоненных показателей. Применение такого подхода для коррекции НДМП позволяло разработать схему индивидуального лечения каждого больного, состоящую из нескольких

курсов по 2–3–4 препарата в каждом, последовательно сменяющих друг друга до полного исчезновения клиники заболевания, восстановления показателей БАТ и нормализации показателей функционального состояния МП по данным ультразвукового исследования и биохимических показателей.

Коррекция дисбиоза

Лечение НДМП должно всегда начинаться с управления симбиозом и коррекции дисбиоза. Коррекция дисбактериоза кишечника проводится в зависимости от данных бактериологического исследования. Наиболее часто определяется недостаточность кишечной флоры в виде уменьшения общего количества кишечной палочки, снижения количества бифидо- и лактофлоры. С этой целью подключаются такие препараты, как Бифилиз, Бифидумбактерин, Лактобактерин, Бификол, Бифиформ, Линекс, средство Примадофилус (биологически активная добавка). Рекомендуется употребление биокефира и бифидокефира, домашнее приготовление кефира с закваской Нарине. Одновременно назначаются препараты:

- Нукс вомика-Гомаккорд по 10 капель 3 раза в день;
- Мукоза композитум по 1 ампуле 1–3 раза в неделю.

Коррекция pH мочи и лечение инфекционных заболеваний мочевых путей

При щелочной реакции мочи происходит кристаллизация фосфатных солей и облегчается инфицирование мочеполовых путей. Чрезмерно кислая моча раздражает слизистую мочевых протоков и способствует кристаллизации уратов.

В обоих случаях усиливается кристаллизация солей кальция, особенно оксалата кальция. Повышенная экскреция кристаллов солей способствует десквамации почечного и пузырного эпителия и внедрению инфекционных агентов в подслизистую.

По нашим данным для поддержания pH мочи, близкой к нейтральной, и устранения инфекции мочевых путей необходимы следующие препараты, содержащие *Berberis vulgaris*:

- Берберис-Гомаккорд по 10 капель 3 раза в день;
- Ренель по 1 таблетке 3 раза в день;
- Солидаго композитум С по 1 ампуле 2–3 раза в неделю;
- Популюс композитум СР по 10 капель 3 раза в день.

Препарат Лимфомиозот (по 10–15 капель 3 раза в день) способствует подкислению мочи, очищению мезенхимы почек и улучшению выведения токсинов через лимфатическую систему.

Все перечисленные препараты также обладают противовоспалительным, диуретическим и иммуномодулирующим действием.

Коррекция вегетативной нервной регуляции

Основываясь на патогенезе НДМП, связанном с нарушением регуляторного влияния на функцию МП парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, медиатором для которого является ацетилхолин, антагонистическое лечение должно базироваться на применении препаратов, содержащих атропин. Однако эти же препараты будут воздействовать и на симпатический отдел ВНС, так как ацетилхолин является медиатором для пресинаптических волокон симпатического отдела ВНС.

Хелидоний-Гомаккорд Н по 10 капель 3 раза в день. Препарат содержит белладонну в аккордах Д10, Д30, Д200, Д1000. Сочетание этих потенций придает препарату мощное конституциональное воздействие и оказывает, по-видимому, нормализующее влияние не только на гепатобилиарную систему. Не исключено, что нормализация функционального состояния направлена именно на те органы, регуляция которых осуществляется преимущественно парасимпатической вегетативной системой.

ПОДПИСНОЙ ПАКЕТ

ДЛЯ СТУДЕНТОВ И ПРЕПОДАВАТЕЛЕЙ

Пакет включает:

Годовая подписка на журнал «Лечащий Врач»

Книга Издательства «Практическая медицина» на выбор*

Стоимость пакета

1980 руб.

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

СИМПТОМЫ И СИНДРОМЫ

ДЕТСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

Цена действительна до 31 декабря 2016 г.

16+

Спигелон по 1 таблетке 3 раза в день. Препарат содержит белладонну в потенции Д3 и обладает обезболивающим и седативным действием. Способствует восстановлению вертебробазилярной недостаточности.

Траумель С по 1 таблетке или 10 капель 3 раза в день. Желательно сочетание с инъекциями по 1 ампуле 1–3 раза в неделю. Препарат содержит белладонну в потенции Д4 и обладает противовоспалительным, антиэкссудативным, иммуностимулирующим, регенерирующим, обезболивающим, вентонизирующим действием. Кроме того, в его состав входит зверобой, показанный при повреждениях периферической и центральной нервной системы.

Вибуркол по 1–2–3 свечи в день. Препарат содержит белладонну в потенции Д2 и обладает выраженным седативным, противовоспалительным, противосудорожным, спазмолитическим и анальгезирующим действием. Кроме того, он имеет в своем составе подорожник, который обладает положительным терапевтическим эффектом при энурезе. Желательно его применение у детей, особенно с признаками лимфатизма и экссудативного диатеза.

Мукоза композитум по 1 ампуле 1–2 раза в неделю. Содержит белладонну в потенции Д10. Препарат оказывает мощное воздействие на слизистые за счет содержания органопрепаратов, регулирует цикл лимонной кислоты, влияет на функцию селезенки.

Спаскупрель по 1 таблетке 3 раза в день. Препарат содержит в своем составе сульфурную соль атропина в потенции Д6. Снимает спазмы гладких мышц полых органов и поперечнополосатой мускулатуры, обладает противосудорожным и седативным действием. Не исключено, что препарат влияет на процессы антиоксидантной защиты, так как содержит сульфат меди, кофактора супероксиддисмутазы.

Гиперрефлекторный мочевого пузыря

При впервые внезапно возникших жалобах и отсутствии признаков инфицирования мочи можно начать лечение с седативных и спазмолитических препаратов — Валерианахель и Спаскупрель, Лимфомиозот как лимфодренажное средство и Нукс вомика-Гемаккорд для коррекции дисбиоза и как дренажное средство. Курс лечения 20–25 дней. При положительной динамике можно закрепить эффект восстановленного метаболического равновесия и повысить энергетический потенциал, проведя второй курс лечения продолжительностью 20–25 дней.

В этот период назначают препараты Хелидониум-Гемаккорд Н и Коэнзим композитум № 5. У часто болеющих детей, имеющих проблемы с носоглоткой, можно подключить Эхинацея композитум СН. У детей с признаками обменных расстройств в виде дисметаболической нефропатии назначается Ренель или Берберис-Гемаккорд.

При отсутствии или недостаточности положительного эффекта назначается третий курс лечения на 20–25 дней, состоящий из более мощных седативных средств, влияющих на метаболические процессы в головном мозгу. Это такие препараты, как Нервохель и Церебрум композитум Н, Спигелон и Эскулюс композитум, которые назначаются для улучшения кровотока в вертебробазилярной области. Дополнительно можно сделать 5 инъекций Коэнзим композитум в сочетании с Гепар композитум, или Мукоза композитум, или Дискус композитум, чередуя их по дням недели.

Гипорефлекторный мочевого пузыря

Исходя из гомеопатического принципа подобия, у части больных достигается хороший эффект при назначении препаратов, содержащих белладонну, — Хелидониум-Гемаккорд Н, Траумель С, Спаскупрель, Мукоза композитум. Снижение

энергетических процессов при гипорефлекторном МП выдвигает на первый план применение «энергетиков» — Коэнзим композитум и Убихинон композитум. По показаниям назначаются Эхинацея композитум СН, Энгистол, Галиум-Хель, Гепар композитум, Дискус композитум, Церебрум композитум Н, Тестис композитум, Эскулюс композитум и др.

НДМП в сочетании с циститом

У взрослых пациентов НДМП, как правило, возникает вследствие цистита, в связи с чем наиболее актуально применение Популюс композитум СР, Солидаго композитум С, Бербарис-Гемаккорд, Ренель, Мукоза композитум. Обязательно подключение дренажных средств — Хепель, Нукс вомика-Гемаккорд и Лимфомиозот, а также «энергетиков» — Коэнзим композитум и Убихинон композитум.

При инфицировании мочевых путей стафилококком, стрептококком, синегнойной палочкой подключаются инъекции Эхинацея композитум СН. При наличии инфицирования кишечной палочкой и склонности к жидкому стулу подключается Мукоза композитум или Гепар композитум.

При наличии хламидийной, уреаплазменной и микоплазменной инфекции присоединяется Энгистол.

НДМП и конституциональные типы

У детей с лимфатическим диатезом всегда имеет смысл подключить Лимфомиозот, Калькохель, Вибуркол. У детей с признаками псорической конституции — Нервохель, Тонзилла композитум, Псоринохель; с признаками сикотической или люезиновой конституции — Церебрум композитум Н, Псоринохель; с аллергическими проявлениями — Гепар композитум и Убихинон композитум; с признаками нервно-артритического диатеза — Берберис-Гемаккорд, Эскулюс композитум, Убихинон композитум.

НДМП и нарушения эндокринной системы

У женщин в климактерическом периоде назначаются Климакт-Хель, Нервохель, Овариум композитум. У молодых женщин с нарушениями менструального цикла — Гормель СН, Гинекохель, Овариум композитум.

У мужчин НДМП чаще всего сочетается с аденомой простаты, поэтому обязательно подключение таких препаратов, как Сабаль-Гемаккорд, Тестис композитум. Лица мужского пола хорошо реагируют на Бербарис-Гемаккорд, что, по-видимому, связано с образованием большого количества кислых валентностей в связи с действием андрогенов и кортизона. При гипотиреозе или узловатом зобе, после исключения аутоиммунного тиреоидита, назначают Лимфомиозот, Эскулюс композитум, Солидаго композитум, Галиум-Хель, Коэнзим композитум, Убихинон композитум, Церебрум композитум Н.

Понятно, что перечень препаратов велик и надо в каждом конкретном случае подбирать индивидуальные схемы лечения.

И в заключение хотелось бы обратить внимание на следующий момент. При отсутствии эффекта после трех курсов лечения необходимо более углубленное обследование больного! ■

Опубликовано в журнале «Биологическая терапия» № 2/2002

Литература

1. Вейн А. М. Вегетативные расстройства. М., 2000.
2. Вишневский Е. Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей. В кн.: Ребенок и лекарство. 2000, т. 2, с. 215–229.
3. Папаян А. В., Савенкова Н. Д. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. В кн.: Клиническая нефрология детского возраста. СПб: СОТИС, 1997. Гл. 13, с. 546–573.
4. Хайне Х. Биология стресса // Биологическая медицина. 2002, март, с. 7–12.



Траумель С

Натуральный препарат
с доказанным
противовоспалительным
действием

- Комплексный препарат **Траумель С** содержит 12 растительных и 2 минеральных компонента, купирующих воспалительный процесс и болевой синдром, нормализующих кровообращение в месте поражения или травмы, устраняющих отек и восстанавливающих активность затронутых суставных и мышечных структур.
- Препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, основанным на регуляции факторов воспаления и сравнимым с действием классических НПВП (диклофенака, селективных ингибиторов ЦОГ-2), при этом отличается оптимальной переносимостью, что особенно важно для мультиморбидных и пожилых пациентов.
- Четыре формы выпуска препарата **Траумель С** (таблетки, капли для внутреннего применения, мазь и раствор для внутримышечного и околосуставного введения) позволяют варьировать схемы терапии в зависимости от состояния пациентов.
- Препарат показан для терапии воспалительных заболеваний различных органов и тканей, особенно опорно-двигательного аппарата, и посттравматических состояний.



-Heel

www.traumeel.com

Профилактика контраст-индуцированных нарушений фильтрационной функции почек

Н. Т. Ватутин¹, доктор медицинских наук, профессор
М. И. Зинкович

Донецкий НМУ им. М. Горького, Донецк

Резюме. Оценена эффективность антиоксидантных препаратов в предупреждении контраст-индуцированных нарушений фильтрационной функции почек. Исследование проводили на 110 пациентах. Почти все пациенты имели угнетение почечной фильтрации разной степени выраженности. Внутривенные инфузии кверцетина позволяют достоверно снизить риск развития выраженных нарушений фильтрационной функции почек у таких пациентов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, контраст-индуцированное нарушение фильтрационной функции почек, антиоксиданты.

Abstract. The evaluation of the efficacy of antioxidant drugs in the prevention of contrast-induced disorders of renal function was performed. The study was conducted on 110 patients. Almost all of the patients had reduction of renal filtration. Intravenous infusions of quercetin significantly reduce the risk of inhibition of renal filtration.

Keywords: acute coronary syndrome, contrast-induced renal filtration disorders, antioxidants.

Широкое внедрение в медицинскую практику диагностических и терапевтических мероприятий с внутрисосудистым введением рентгенконтрастных средств (РКС) увеличивает число случаев развития контраст-индуцированных нарушений фильтрационной функции почек. Соответственно, повышается актуальность профилактики таких нефропатий.

Известно, что любые вмешательства в коронарное русло закономерно сопровождаются системной активацией свободно-радикальных реакций в организме, что может выступать в качестве самостоятельного повреждающего фактора [1, 2]. Также все еще остаются неудовлетворительными предложенные методы профилактики почечных дисфункций у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [3].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности предупреждения контраст-индуцированных нарушений фильтрационной функции почек.

Материал и методы исследования

Реализацию поставленных перед исследованием задач проводили на пациентах, госпитализированных urgently с клиническими признаками острого нарушения коронарного кровообращения в отделение неотложной кардиологии и тромболизиса Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк).

Критериями включения в наблюдение являлись: возраст пациентов от 40 до 90 лет, наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, требовавшей фармакологической коррекции, подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Из наблюдения исключали пациентов, у которых временной интервал от появления загрузинной боли до поступления в стационар был более 12 часов, уровень креатинина в сыворотке крови при поступлении в стационар был выше 115 мкмоль/л, степень гликирования гемоглобина превышала 6,5%, в анамнезе имелись указания на внутрисосудистое использование йодсодержащих РКС в течение 30 дней до госпитализации, на острые и хронические заболевания почек, на наличие сахарного диабета.

Также исключали пациентов с острыми бактериальными и вирусными инфекциями, хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации и злокачественными новообразованиями.

В исследование включили 110 пациентов с ОКС, которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 59 человек (средний возраст — $64,3 \pm 8,5$ лет, мужчин — 39). Во 2-ю группу — 51 пациент, из них мужчин 31, средний возраст — $64,5 \pm 2,9$ года.

Всем пациентам проводили ЧКВ с внутрисосудистым введением йодсодержащих РКС на основе йопромиды в дозе от 100 до 600 мл. Дважды, при поступлении в стационар и на 2–6 сутки после проведения ЧКВ, оценивали уровень сывороточного креатинина (СК) и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ). На основании данных о приросте уровня СК судили о выраженности у пациентов торможения фильтрационной функции почек. При этом изменения почечной фильтрации в пределах одного стандартного отклонения ($10,1$ мкмоль/л) средней величины показателя при поступлении в стационар ($98,2$ мкмоль/л), то есть на $10,3\%$, рассматривали как несущественные, соответствующие диспер-

¹ Контактная информация:
kafedra_vatutin@mail.ru

сии распределения показателя фильтрационной функции почек у включенных в наблюдение пациентов с ОКС. В случаях, когда уровень СК увеличивался на 10,3–24,9%, пациентов относили к подгруппе с умеренным торможением почечной фильтрации. Пациентов с приростом СК на 25% и более относили к подгруппе с выраженным угнетением клубочковой фильтрации. Эта подгруппа, согласно принятым стандартам, соответствовала критериям диагностики «контраст-индуцированной нефропатии» [4].

Дополнительно двукратно оценивали интенсивность свободно-радикальных процессов (содержание малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах) и мощность антиокислительного потенциала по показателям активности супероксиддисмутазы (СОД) и общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови пациента [5, 6].

Для проверки эффективности применения экзогенных антиоксидантов в профилактике торможения почечной фильтрации пациентам 2-й группы, в дополнение к базовой терапии, назначали препарат кверцетина в разовой дозе 0,5 г. Препарат растворяли в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводили внутривенно капельно, дважды — до и в течение 12 часов после проведения ЧКВ.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием стандартного пакета программ Statistica (Stat Soft.Inc., версия 10.0). Цифровой материал представлен в виде средних арифметических (М) и их стандартных отклонений (δ). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Исследование, дизайн которого был одобрен этическим комитетом Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, соответствовало этическим принципам проведения клинических исследований и полностью исключало ущемление интересов больного и нанесение вреда его здоровью. Конфликт интересов у авторов отсутствует.

Результаты исследования

Результаты показали, что почти у всех пациентов с ОКС, подвергавшихся ЧКВ, отмечалось угнетение фильтрационной функции почек. Так, у 59 пациентов 1-й группы исход-

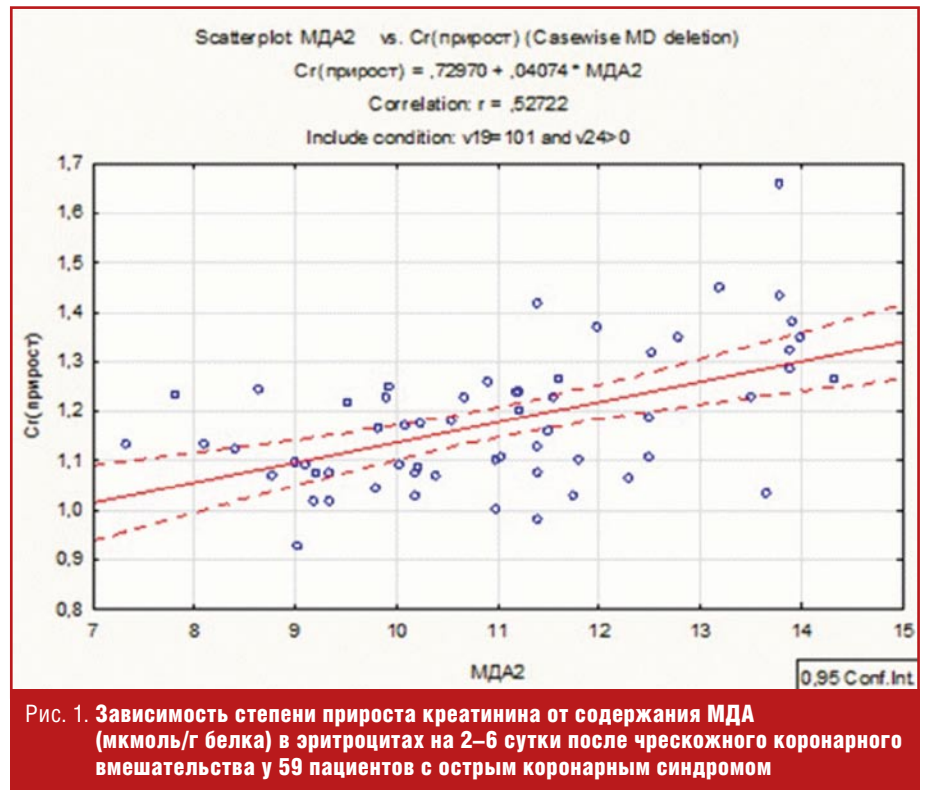


Рис. 1. Зависимость степени прироста креатинина от содержания МДА (мкмоль/г белка) в эритроцитах на 2–6 сутки после чрескожного коронарного вмешательства у 59 пациентов с острым коронарным синдромом

ный уровень СК в среднем составил $97,1 \pm 10,0$ мкмоль/л, а средний показатель СКФ — $78,4 \pm 19,2$ мл/мин/1,73 м². За период наблюдения в стационаре оба эти показателя изменились статистически значимо. Содержание СК возросло почти на 18% ($p < 0,001$) и достигло значений $114,3 \pm 16,6$ мкмоль/л, а расчетный показатель СКФ снизился почти на 14% ($p = 0,002$) — до $67,5 \pm 18,8$ мл/мин/1,73 м².

Пациенты 1-й группы имели разную выраженность угнетения почечной фильтрации после проведения процедуры ЧКВ.

Несущественные, менее 10,3% от исходного уровня, колебания клубочковой фильтрации наблюдали почти у 40% пациентов. Примерно в стольких же случаях (39% пациентов) отмечено умеренное торможение почечной фильтрации — уровень креатинина в сыворотке крови увеличился на 10,3–24,9% по отношению к значениям показателя на момент поступления в стационар. У остальных 14 пациентов (почти 24% случаев) в течение 2–6 суток после ЧКВ уровень СК превысил исходные значения на 25% и более.

Как и следовало ожидать, учитывая тяжесть основного заболевания и произведенные интервенционные вмешательства, включающие и внутрисосудистое введение РКС, период выбранного наблюдения

характеризовался интенсификацией свободно-радикального окисления (СРО).

Показатель МДА, отражающий скорость липопероксидации, статистически значимо, при $p = 0,032$, возрастал с $10,3 \pm 1,7$ мкмоль/г при поступлении в стационар до $11,0 \pm 1,8$ мкмоль/г на 2–6 сутки после проведения ЧКВ.

Соответственно распространенным представлениям о системно-антисистемных механизмах антипрооксидантной системы [7], следовало бы ожидать у наших пациентов либо истощения антирадикальной защиты, либо же повышения мощности ее компонентов как проявление адаптивных реакций [8]. Однако таких закономерностей отмечено не было. Средний показатель ОАА сыворотки крови на 2–6 сутки после ЧКВ статистически достоверно не отличался от такового при поступлении в стационар — $52,1 \pm 8,3\%$ и $50,6 \pm 9,3\%$ соответственно ($p = 0,342$). Активность СОД имела лишь тенденцию к снижению — $51,4 \pm 24,2$ Е при поступлении и $46,6 \pm 19,8$ Е на 2–6 сутки после ЧКВ; различия статистически незначимы — $p = 0,241$.

Риск развития почечной дисфункции статистически достоверно не связан с предшествующим состоянием окислительно-противоокислительной системы. Между показателями прироста СК и интенсивностью перекисного

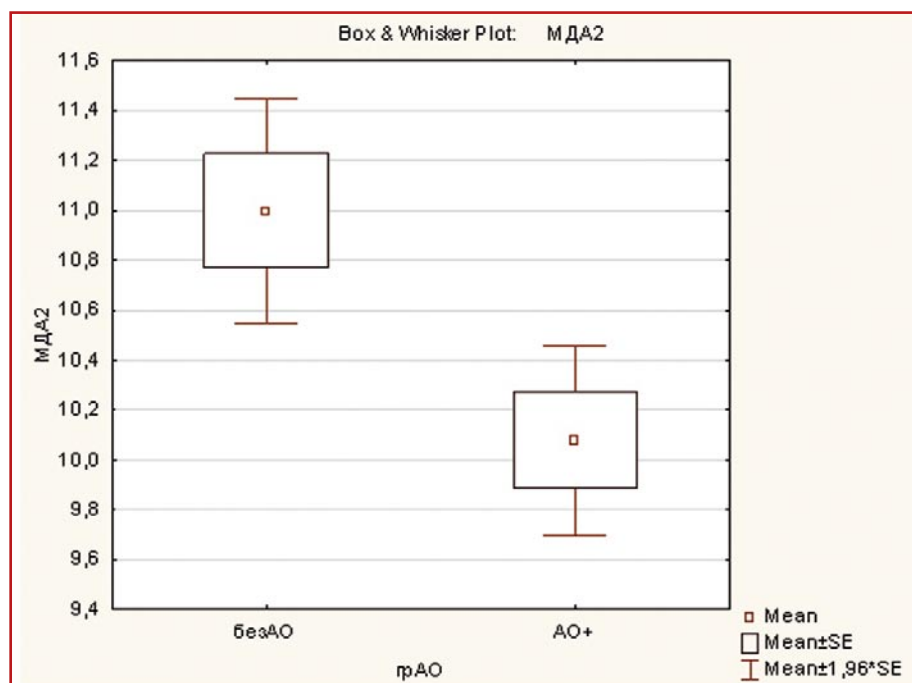


Рис. 2. Статистические показатели содержания малонового диальдегида (МДА2) в эритроцитах на 2–6 сутки после проведения ЧКВ у пациентов 1-й группы, получавших стандартную терапию («без АО») и 2-й группы — на фоне двукратных инфузий кверцетина («АО+»).

окисления липидов (ПОЛ) — значения МДА при поступлении в стационар не обнаружено статистически значимой корреляционной связи; соответствующий парный коэффициент корреляции составил всего 0,101, при $p = 0,444$.

С другой стороны, значения показателей прироста креатинина на 2–6 сутки после проведения ЧКВ статистически значимо, при $p < 0,001$, коррелируют с уровнями накопившегося за этот же период МДА в эритроцитах пациентов (рис. 1). Соответствующий коэффициент парной корреляции составил 0,527.

Учитывая обнаруженный факт такой корреляционной связи, дополнительно сопоставили средние показатели содержания МДА в эритроцитах в подгруппах пациентов, различающихся выраженностью угнетения фильтрационной функции почек. Оказалось, что у пациентов как с несущественными ($< 10,3\%$), так и с умеренными ($10,3–24,9\%$) изменениями почечной фильтрации на 2–6 сутки после проведения ЧКВ практически не изменялось содержание МДА в эритроцитах и составило $10,37 \pm 1,28$ и $10,38 \pm 1,30$ соответственно. Исходные, при поступлении в стационар, значения МДА в данных подгруппах составили $10,08 \pm 1,30$ мкмоль/г и $9,93 \pm 1,84$ мкмоль/г соответственно.

И напротив, у пациентов с выраженным угнетением ($> 25\%$) фильтрационной функции почек уровень МДА увеличивался на $18,2\%$ по отношению к исходным значениям — $13,00 \pm 1,13$ мкмоль/г и $11,02 \pm 1,36$ мкмоль/г соответственно. Среднее значение МДА в этой подгруппе пациентов статистически достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов с несущественным и умеренным угнетением почечной фильтрации.

При корреляционном анализе пары относительных показателей, характеризующих прирост за выбранный период наблюдения уровня креатинина в сыворотке крови и МДА в эритроцитах обследованных пациентов, были обнаружены тесные ($r = +0,572$) и также статистически достоверные корреляционные связи. Однако при сопоставлении этих трех подгрупп пациентов, различающихся степенью торможения клубочковой фильтрации, по показателям активности СОД и показателю ОАА не было обнаружено статистически значимых отличий. Коэффициенты парной корреляции значений показателей прироста креатинина на 2–6 сутки после проведения ЧКВ колебались от $-0,047$ (для изменения ОАА) до $-0,243$ (для степени изменения активности СОД).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о значимой роли свободно-радикальных процессов в патогенезе угнетения фильтрационной функции почек.

Оценку эффективности применения антиоксидантов в предупреждении контраст-индуцированных нарушений фильтрационной функции почек проводили на 2-й группе пациентов.

Сравниваемые группы были статистически сопоставимы по гендерному составу, показателю среднего возраста (соответственно — $64,3 \pm 8,5$ лет и $64,5 \pm 2,9$ года, $p = 0,537$), массе тела (соответственно — $84,5 \pm 10,0$ кг и $84,3 \pm 9,3$ кг, $p = 0,918$) и индексу массы тела (соответственно — $29,6 \pm 3,6$ кг/м² и $29,8 \pm 3,8$ кг/м², $p = 0,340$), по исходным, на момент поступления в стационар, показателям содержания СК (соответственно — $97,6 \pm 8,4$ мкмоль/л и $96,5 \pm 9,45$ мкмоль/л, $p = 0,461$) и расчетной СКФ (соответственно — $76,5 \pm 18,9$ мл/мин/1,73 м² и $78,1 \pm 17,1$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,580$). Также не обнаружено отличий между сравниваемыми группами и в исходных значениях лабораторных показателей, характеризующих интенсивность липопероксидации и мощность антирадикального потенциала. По показателю МДА в эритроцитах (соответственно — $10,3 \pm 1,7$ мкмоль/г белка и $10,1 \pm 1,6$ мкмоль/г белка, $p = 0,264$), по активности СОД в сыворотке крови (соответственно — $51,4 \pm 24,2$ Е и $52,3 \pm 19,6$ Е, $p = 0,416$) и по показателю ОАА в сыворотке крови (соответственно — $50,6 \pm 9,3\%$ и $49,0 \pm 7,9\%$, $p = 0,168$).

Результаты показали, что двукратное применение кверцетина приводило к изменению регистрируемых показателей состояния системы липопероксидации — антирадикального потенциала.

Статистические значимые различия в сравниваемых группах обнаружены для индикаторов как интенсивности свободно-радикальных процессов, так и мощности антиоксидантной защиты.

У 59 пациентов 1-й группы (без применения антиоксидантов) в течение 2–6 суток после проведения ЧКВ уровень в эритроцитах МДА возрастал на $7,3\%$ ($p = 0,032$). В сравниваемой же 2-й группе (51 пациент, получавший кверцетин) значение данного показателя существенно не изменялось и составило $10,1 \pm 1,4$ мкмоль/г белка ($p = 0,858$). Более того, уро-

Таблица

Характеристики 1-й и 2-й групп пациентов с острым коронарным синдромом по степени угнетения фильтрационной функции почек после проведения чрескожного коронарного вмешательства

Степень торможения — прирост сывороточного креатинина	1-я группа, n = 59	2-я группа, n = 51	Достоверность различий
Несущественная — до 10,3%, n (%)	22 (37,3)	28 (54,9)	p = 0,032
Умеренная — от 10,3% до 24,9%, n (%)	23 (38,9)	19 (37,3)	p = 0,432
Выраженная — более 25%, n (%)	14 (23,7)	4 (7,8)	p = 0,012

вень содержания в эритроцитах МДА на 2–6 сутки после проведения ЧКВ у пациентов 1-й группы был статистически значимо на 9,1% выше, чем у пациентов, получавших внутривенные инфузии кверцетина (рис. 2), — $p = 0,003$.

Сравниваемые группы ни при поступлении пациентов в стационар, ни на 2–6 сутки наблюдения не отличались по значениям показателя активности СОД. Несмотря на двукратные инфузии кверцетина, активность данного фермента, как и у пациентов 1-й группы, имела тенденцию к снижению — на 2–6 сутки наблюдения достигала значения $50,7 \pm 16,6$ Е ($p = 0,654$).

С другой стороны, использование кверцетина приводит к существенному, статистически значимому росту показателя ОАА сыворотки крови пациентов. За период наблюдения зарегистрировано статистически значимое ($p = 0,008$) повышение средних значений ОАА сыворотки крови — показатель достигал значения $53,4 \pm 8,6\%$. Для сравнения, в 1-й группе данный относительный показатель состояния неферментативного звена системы антирадикальной защиты организма практически не изменялся.

Как и в 1-й группе, у пациентов, принимавших антиоксидантную терапию кверцетином, после проведения ЧКВ уровень СК статистически достоверно нарастал ($p = 0,013$). На фоне введения кверцетина среднее значение показателя СК на 2–6 сутки наблюдения достигало $107,7 \pm 12,9$ мкмоль/л, что почти на 11,5% превышало такое же этих же пациентов, зарегистрированное при их поступлении в стационар.

Вместе с тем обнаружено, что на фоне двукратного приема кверцетина средняя степень прироста уровня СК была статистически значимо меньшей, чем у пациентов сравниваемой группы ($1,163 \pm 0,12$, $p = 0,011$). В итоге на 2–6 сутки наблюдения уровень креатинина в сыворотке крови пациентов

2-й группы был статистически достоверно ($p = 0,014$) ниже, чем в 1-й группе ($114,3 \pm 16,6$ мкмоль/л).

Соответственно представленным выше данным по динамике содержания СК понятно, что примененные двукратные инфузии кверцетина не обеспечивают полной сохранности фильтрационной функции почек у пациентов с ОКС. Расчетный показатель СКФ у пациентов 2-й группы снижался с $78,2 + 17,1$ мл/мин/1,73 м² при поступлении в стационар до $70,5 + 16,7$ мл/мин/1,73 м² на 2–6 сутки после выполнения им ЧКВ. Различия между показателями статистически достоверны при $p < 0,001$. Однако угнетение СКФ у пациентов, принимавших кверцетин, было существенно менее выраженным, чем в сравниваемой 1-й группе, — у 59 пациентов с ОКС, получавших только стандартный комплекс терапии.

С учетом полученных результатов понятно, что и для пациентов 2-й группы (на фоне терапии кверцетином) после проведения ЧКВ также характерно торможение фильтрационной функции почек.

Несущественные (не превышающие 10,3% от исходных значений) изменения показателей содержания креатинина в сыворотке крови отмечены более чем у половины пациентов, что достоверно чаще, чем у пациентов 1-й группы (таб.).

Умеренная степень торможения фильтрационной функции почек зафиксирована примерно одинаково часто как у пациентов 1-й, так и 2-й групп.

Двукратные внутривенные инфузии раствора кверцетина существенно снизили частоту развития выраженного, превышающего 25% от исходных значений, угнетения клубочковой фильтрации после проведения ЧКВ у пациентов с ОКС.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют, что внутривенные инфузии

кверцетина позволяют достоверно снизить риск развития выраженных нарушений фильтрационной функции почек у таких пациентов. ■

Литература

1. Devrim E., Cetin M., Namuslu M., Erguder I. B., Cetin R., Durak I. Oxidant stress due to non ionic low osmolar contrast medium in rat kidney // Indian J. Med. Res. 2009. V. 130, № 4. P. 433–436.
2. Barbieri L., Verdoia M., Schaffer A., Cassetti E., Marino P., Suryapranata H., De L. G. Uric acid levels and the risk of Contrast Induced Nephropathy in patients undergoing coronary angiography or PCI // Nutr. Metab Cardiovasc. Dis. 2015. V. 25, № 2. P. 181–186.
3. Kwok C. S., Pang C. L., Yeong J. K., Loke Y. K. Measures used to treat contrast-induced nephropathy: overview of reviews // Br. J. Radiol. 2013. V. 86, № 1021. P. 20120272.
4. Mehran R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk // Kidney Int. Suppl. 2006. № 100. P. S11–S15.
5. Клебанов Г. И., Владимиров Ю. А., Белов Л. Ц. Иницирование перекисного окисления липидов мембран липосом активированными полиморфноядерными лейкоцитами крови // Бюлл. экспер. биол. 1988. № 6. P. 674–676.
6. Макаревич О. П., Голиков П. П. Активность супероксиддисмутазы в острый период различных заболеваний // Лаб. дело. 1983. № 6. P. 24–27.
7. Зыблев С. Л., Дундаров З. А., Зыблева С. В. Состояние баланса антипрооксидантной системы организма в условиях острой циркуляторной гипоксии (обзор литературы) // Хирургия Восточная Европа. 2016. V. 17, № 1. P. 131–143.
8. Стахнева Е. М., Кашианова Е. В., Полонская Я. В., Каменская О. В., Садовский Е. В., Кургузов А. В., Чернявский А. М., Рагино Ю. И. Оценка окислительного стресса и степени антиоксидантной способности у пациентов с коронарным атеросклерозом // Молекулярная медицина. 2016. V. 14, № 2. P. 56–59.

Нарушения функции нижних мочевых путей нейрогенной природы у детей и коррекция их методом транскраниальной магнитотерапии

Т. В. Отпущенникова*, ¹, кандидат медицинских наук
Л. А. Дерюгина*, доктор медицинских наук, профессор
И. В. Казанская**, доктор медицинских наук, профессор

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

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

Резюме. Разработан подход к оптимизации терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и энуреза для повышения эффективности лечения путем транскраниальной магнитотерапии бегущим магнитным полем и уменьшения лекарственной нагрузки на ребенка.

Ключевые слова: дети, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, энурез, транскраниальная магнитотерапия.

Abstract. The authors developed approach to the therapy of neurogenetic dysfunction of bladder and enuresis to enhance the efficiency of the treatment by transcranial magnetotherapy method by running magnetic field, and reduce drug load on child.

Keywords: children, neurogenetic dysfunction of bladder, enuresis, transcranial magnetotherapy.

Нарушения мочеиспускания до настоящего времени остаются одной из основных проблем педиатрии и детской урологии.

Наиболее частыми расстройствами мочеиспускания в детском возрасте являются нейрогенные дисфункции мочевого пузыря (НДМП), которые встречаются у 10% детей [1–3]. Среди нефрологических и урологических больных эта цифра достигает 50–60% [4–5].

Самыми частыми и социально значимыми проявлениями НДМП являются гиперактивный мочевой пузырь и дисфункциональное мочеиспускание. Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) — специфическая дисфункция мочевого пузыря, клинически проявляющаяся полным или неполным синдромом императивного мочеиспускания (поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, часто в сочетании с ноктурией, эквивалентом которой в педиатрической практике является энурез) [6]. Одинаковые клинические проявления ГМП у детей — поллакиурия, императивные позывы, императивное недержание мочи, энурез могут быть следствием надсегментарных поражений как с детрузорным компонентом (регистрируемыми подъемами детрузорного давления при наполнении мочевого пузыря), так и без него [7].

Клинический симптомокомплекс ГМП у детей и взрослых отличается. «Классический сценарий» ГМП у детей встречается редко в силу возрастных особенностей темпов созревания симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, нестабильности метаболизма головного мозга, а также присущей детскому организму склонности к развитию генерализованных реакций в ответ на локальное раздражение. У детей отмечается больший полиморфизм и выраженность синдрома, чем у взрослых. Так, могут иметь место ноктурия и энурез при почти нормальном ритме микций днем. В других случаях резкое снижение функциональной емкости мочевого пузыря в дневные

часы с частыми мочеиспусканиями маленькими порциями при отсутствии какой-либо симптоматики ночью [8].

Дисфункциональное мочеиспускание (ДМ) — это любая функциональная аномалия, которая приводит к патологическому мочеиспусканию. Международное общество по удержанию мочи у детей (International Children's Continence Society, ICCS) определяет дисфункциональное мочеиспускание как «гиперактивность уретрального сфинктера в фазу мочеиспускания у неврологически нормального ребенка». Примерно в 40% случаев причиной визита к детскому урологу является именно дисфункциональное мочеиспускание. ДМ является самой распространенной причиной дневного недержания мочи у детей из-за недостаточной релаксации и/или повышенной активности тазового дна и часто служит причиной возникновения пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) и инфекций мочевых путей. У пациентов с ДМ отмечаются снижение скорости потока мочи, многофазное мочеиспускание, а также хронические запоры [9]. В определенных ситуациях недержание мочи у детей, связанное с нейрогенной гиперактивностью детрузора, является дебютом клинических проявлений мальформаций спинного мозга, невропатий различного генеза. В таких случаях недержание мочи уже не может считаться функциональным нарушением и требует специализированного многопрофильного обследования с участием педиатров, урологов, неврологов [10].

Природа происхождения гиперактивного мочевого пузыря полиэтиологична, сложные патогенетические механизмы до конца не изучены, а некоторые из них — дискуссионны. Основная роль в развитии ГМП принадлежит регулирующему действию гипоталамо-гипофизарной системы, задержке созревания центров регуляции акта мочеиспускания [11–12].

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 [14–16].

¹ Контактная информация: tkatinal@yandex.ru

Одним из важных звеньев патогенеза НДМП является нарушение регуляции вегетативной нервной системы на любом ее уровне. Доказательством этого могут служить данные ряда исследований об эффективности использования вегетотропных и ноотропных препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря [17–19].

Давно известно влияние психических процессов на функции мочевыводящей системы. Под влиянием нервного напряжения, помимо прочего, изменяется тонус сосудов, вследствие чего ухудшается кровоснабжение почек, что, в конечном счете, обуславливает изменение состава крови и мочи и тем самым оказывает воздействие на весь организм. Повышение тонуса означает также повышенную возбудимость сенсоров в стенке мочевого пузыря и вместе с этим сниженный порог возбуждения. Психогенные и другие функциональные нарушения регуляции функций мочевого пузыря составляют особый раздел неврологии и психоневрологии и обычно рассматриваются отдельно [20–22].

Несмотря на это, в последние годы отмечен высокий интерес урологов, нефрологов к изучению психосоциальных аспектов расстройств мочеиспускания, поскольку невозможно рассматривать формирование нездоровья у детей вне роли семьи [23–25].

Многочисленными рекомендациями, принятыми к использованию в России и за рубежом, определена необходимость инструментального исследования нижних мочевых путей (ретроградная цистометрия, цистография) для дифференциации характера нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. При этом анамнестические данные, способные пролить свет на природу происхождения расстройств мочеиспускания у детей, недооцениваются или вовсе не учитываются. Ряд авторов показывает, что инвазивные урологические исследования у детей провоцируют выраженный ситуационный стресс, а их назначение при этом не всегда обосновано [26–27].

Несмотря на достигнутые успехи в изучении расстройств мочеиспускания у детей, диагностика зачастую основывается на самом ярком клиническом проявлении ГМП — энурезе и осуществляется уже на этапе осложнений, значительно нарушая качество жизни пациентов, а существующие методы лечения остаются недостаточно эффективными. Формирование стойких условно-рефлекторных взаимосвязей требует времени, и поэтому прием медикаментозных препаратов для лечения гиперактивного мочевого пузыря (оксибутирин) должен быть достаточно длительным (2–3 месяца). В то же время серьезные побочные эффекты препарата (формирование зависимости, сухость слизистых, запоры, сердцебиение, возможное развитие несахарного диабета) требуют сокращения длительности лечения, а зачастую его отмены.

Наличие большого количества побочных эффектов, высокая медикаментозная нагрузка и вероятность последующего рецидивирования симптомов заставляют вести поиск эффективных и безопасных методов лечения, способных на современном уровне решить проблему, воздействуя на все звенья патогенеза. Поэтому в настоящее время наибольшие перспективы связаны с немедикаментозными методами лечения. Целесообразность использования физических факторов состоит в том, что наряду с собственным лечебным воздействием они способны дополнять и потенцировать медикаментозное лечение. Доказана эффективность лазеротерапии [28], метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна [29] в лечении НДМП. В этом направлении нам представляется перспективным использование транскраниальной магнитотерапии (ТкМТ) особенно бегущим магнитным полем, обладающей ноотропным [30], мнемотропным [31], вазовегетативным [32],

адаптогенным [33], а также седативным и антидепрессивным действием [34]. ТкМТ может рассматриваться как частный случай общей магнитотерапии с присущим ей синхронизирующим воздействием по отношению к различным системам организма через регулирующие структуры мозга и в частности гипоталамус [35].

С учетом комплексного воздействия, а также возможного влияния ТкМТ на биоэнергетику детрузора [36] патогенетически обоснованной представляется схема лечения гиперактивного мочевого пузыря путем сочетания ТкМТ с уменьшенной дозой оксибутирина. Рекомендуемая доза в настоящее время составляет 5 мг, 2–3 раза в день. Попытки уменьшения дозы оксибутирина на фоне приема Пикамилон и витаминов группы В дали обнадеживающие результаты при НДМП, но не обеспечили длительного «сухого» периода в случае энуреза [37]. Поэтому поиски в этом направлении продолжают оставаться актуальными, что и предопределило цель нашего исследования.

Целью настоящего исследования была оптимизация лечения НДМП и энуреза для повышения его эффективности путем транскраниальной магнитотерапии бегущим магнитным полем и уменьшения лекарственной нагрузки на ребенка.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 58 детей в возрасте от 6 до 14 лет (20 мальчиков и 38 девочек) с жалобами на учащенное мочеиспускание в дневное время и энурез. Средний возраст составлял 9,2 года. Всем больным проводилось уронефрологическое и неврологическое обследование, ультразвуковое исследование почек и мочевого пузыря. В ряде случаев проводилось психологическое консультирование. Урологическое обследование включало урофлоуметрию (УФ) и ретроградную цистометрию в горизонтальном и вертикальном положении на диагностической установке СУРД-01 «Рельеф-М». Оценка синдрома императивного мочеиспускания у детей проводили по квалиметрическим таблицам Е.Л. Вишневецкого, отражающим в баллах степень позыва на мочеиспускание, императивного недержания мочи, энуреза, поллакиирии, ноктурии, уменьшение среднего эффективного объема мочевого пузыря, наличие и выраженность лейкоцитурии. Балльная оценка (в диапазоне 0–45 баллов) предусматривает 3 степени тяжести синдрома императивного мочеиспускания — легкую (1–10 баллов), среднюю (11–20 баллов) и тяжелую (более 21 балла). Регистрировали ритм мочеиспускания.

С учетом значимости вегетативной регуляции в патогенезе НДМП исследовалось состояние вегетативной нервной системы (ВНС) по данным кардиоинтервалографии (КИГ). Использовался цифровой электрокардиограф VDC-201. Регистрировали 300 последовательных кардиоциклов в положении лежа и 100 кардиоциклов при ортостатической пробе. Исходный вегетативный тонус (ИВТ) оценивался по индексу напряжения (ИН) в горизонтальном положении, активность подкорковых нервных центров (АПНЦ) — по данным спектрального анализа. Фиксировалась общая мощность спектра (ОМС), доля в спектре высокочастотных (ВЧ), низкочастотных (НЧ) и очень низкочастотных (ОНЧ) колебаний как маркера уровня адаптационных резервов. Снижение ОМС и ОНЧ расценивается как неблагоприятное изменение общих адаптационных возможностей организма [38].

Все исследования проводили до лечения и спустя месяц по окончании курса лечения (с учетом отсроченного действия магнитотерапии). Контрольное обследование проводили через 6–8 мес.

В исследование не включались больные с инфравезикальной обструкцией, неврологическими и иммунными заболе-

ваниями, а также с воспалительными заболеваниями нижних мочевых путей.

По данным раннего анамнеза асфиксия в родах выявлена у 8 (13,8%), родовая травма — у 13 (22,4%), недоношенность — у 10 (17,2%). С диагнозом «перинатальное поражение ЦНС» у невропатолога в течение первого года жизни наблюдалось 29 (50%) детей. По данным неврологического обследования у 14 (24,1%) выявлен синдром гиперактивности с дефицитом внимания, у 18 (31%) — различные формы невроза.

У большинства детей (55,1%) дисфункция мочевого пузыря и энурез отмечались с раннего возраста, у остальных — давностью от полугода и больше. У 9 (15,5%) детей диагностирован пузырно-мочеточниковый рефлюкс II–III степени, различные аномалии строения почек выявлены у 11 (18,9%), обменные нарушения (оксалурия, уратурия) — у 9 (15,5%). В результате уродинамического обследования гиперрефлекторный мочевой пузырь диагностирован у 51 пациента, гипорефлекторный — у 7 детей.

Все пациенты были рандомизированно разделены на две группы. В 1-ю группу (основную) вошли 29 детей, которым кроме медикаментозной терапии назначалась транскраниальная магнитотерапия по битемпоральной методике. Курс состоял из 10–12 ежедневных процедур с экспозицией 10–15 мин. Медикаментозная терапия включала оксидотинин (Дриптан) в уменьшенной дозировке (2,5 мг 2 раза в день — утром и вечером), ноотропы, витамины группы В.

Во 2-ю группу (контрольную) вошли 29 детей, которым назначалась аналогичная 1-й группе медикаментозная терапия и плацебо-процедуры ТкМТ.

Используемая для физиотерапии аппаратура состояла из базового аппарата для магнитотерапии бегущим магнитным полем «АМУС-01-ИНТРАМАГ» (рег. удостоверение № РОСС RU.ИМ04.В06088) и приставки к нему «Оголовье» (производство ООО «ТРИМА», г. Саратов). Приставка представляет собой два терминала бегущего магнитного поля, охватывающие височно-затылочные области головы. В каждом терминале имеется по 3 соленоида с возможностью их последовательного включения с частотой 1–15 Гц (частота движения поля).

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия χ^2 , критерия Фишера, коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

После лечения у всех пациентов отмечена положительная динамика клинической картины императивного мочеиспускания. По окончании лечения в основной группе выраженность клинической симптоматики уменьшилась на 11,9 балла (58%), в контрольной — на 7,2 (37,5%) ($p < 0,05$). Спустя 6–8 мес эти значения составили соответственно 44,8% и 22,9% ($p < 0,05$).

Отмечена также положительная динамика частоты энуреза. В 1-й группе на фоне применения ТкМТ энурез прекратился у 14 (48,2%) больных, во 2-й группе — у 8 (27,5%) ($p < 0,05$). Через 6–8 месяцев рецидивы энуреза имелись у 2 и у 3 больных в каждой из групп соответственно. Уменьшение частоты энуреза в 2 и более раз наблюдалось у 3 больных 1-й группы и у 1 пациента 2-й группы. Положительную динамику энуреза на фоне применения ТкМТ можно объяснить воздействием магнитного поля на понтинный центр Барингтона в головном мозге, отвечающий за согласованность в работе детрузора и сфинктера мочевого пузыря. В сочетании с умеренными дозами оксидотинина оба воздействия (физическое и химическое) могут выступать синергистами по отношению к его функции. По результатам уродинамического исследования отмечена

положительная динамика адаптационной функции детрузора. На фоне применения ТкМТ в 1-й группе среднеэффективный объем МП увеличился на 35,2% после лечения и на 45,6% спустя 6–8 мес ($p < 0,05$). В контрольной группе эти значения составили соответственно 16% и 24%. При этом число среднесуточных мочеиспусканий у детей с гиперфункцией мочевого пузыря снизилось в 1-й группе с 9,6 до 6,2 (на 35,4%), а во 2-й группе с 9,2 до 7,5 (на 18,4%) ($p < 0,05$). У детей с гипорефлекторным мочевым пузырем число микций в 1-й группе увеличилось с 3–4 раз в сутки до 5–6, во 2-й группе осталось на прежнем уровне ($p > 0,05$). При обследовании спустя 6–8 мес число мочеиспусканий у 19% пациентов 1-й группы возросло до первоначального уровня, что требовало назначения повторного курса ТкМТ и оксидотинина.

Ретроградная цистометрия, проведенная до начала лечения, выявила наличие внутрипузырной гипертензии у 14 детей в 1-й группе и у 12 — во 2-й. Средние значения удельного внутрипузырного давления (УВД) у этих детей составили 38 и 45 см водн. ст. соответственно (при норме до 10 см водн. ст.). По окончании лечения при повторной цистометрии отмечалось снижение УВД в 1-й группе до 16,3, во 2-й — до 28 см водн. ст. ($p < 0,05$).

При анализе результатов КИГ установлено, что на фоне проведенной ТкМТ улучшается вегетативный статус (рис.). Так, если до лечения преобладающим в вегетативном статусе являлась симпатикотония (55,1 и 62% соответственно в 1-й и 2-й группах), то после лечения число детей с эйтонией достоверно увеличилось в 1-й группе в 1,72 раза ($p < 0,05$), во 2-й группе в 1,6 раза ($p > 0,05$).

У большинства детей (58,6%) исходно выявлялась асимпатикотоническая вегетативная реактивность. На фоне ТкМТ указанное значение снизилось до 37,9% ($p < 0,05$), в контрольной группе достоверного снижения не наблюдалось. Из общего количества исходно обследованных детей только 32,7% имели нормальную активность подкорковых нервных центров, а 55,1% — усиленную. После лечения в 1-й группе количество детей с нормальной АПНЦ увеличилось с 11 до 18 (на 24,1%) ($p < 0,05$), во 2-й осталось без изменений. У этих же детей зафиксированы изменения показателей ритмограммы, которые свидетельствуют о повышении адаптационных резервов организма. Так, доля ОНЧ-колебаний в спектре снизилась с $41,3 \pm 3,8\%$ до $26,2 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$), а доля НЧ-колебаний увеличилась с $23,3 \pm 1,6\%$ до $29,2 \pm 13,0\%$ ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о корригирующем влиянии ТкМТ на состояние ВНС у больных НДМП и энурезом. Учитывая определенную роль психогенного фактора в этиологии НДМП и энуреза, клиническое улучшение можно объяснить, с одной стороны, коррекцией психовегетативного синдрома, с другой — стимуляцией структур мозга, отвечающих за детрузорно-сфинктерные отношения. Такая стимуляция обеспечивается как улучшением кровотока, а значит, и питания соответствующих структур, так и, вероятно, слабым раздражающим действием токов, наводимых магнитным полем, в подкорковых и срединных структурах мозга.

Выводы

Транскраниальная магнитотерапия является достаточно эффективным методом в лечении нейрогенных нарушений мочеиспускания. Согласованность положительных клинических и некоторых физиологических показателей у больных основной группы позволяет рассматривать транскраниальную магнитотерапию как эффективное дополнение к лекарственной терапии, позволяющее в 2 раза снизить лекарственную нагрузку на больного при достижении более высоких результатов лечения.



Достоинством метода транскраниальной терапии является также то, что коррекция физиологических параметров осуществляется постепенно и мягко.

Полученные положительные результаты повышения адаптационных способностей у больных НДМП на фоне применения ТкМТ позволяют предположить, что НДМП являются результатом дезадаптоза под влиянием комплекса биологических и психосоциальных факторов. ■

Литература

- Вишневский Е. Л. Гиперактивный мочевой пузырь у детей / Материалы пленума Российского общества урологов (Тюмень, 24–27 мая 2005 г.). Тюмень, 2005. С. 322–351.
- Зоркин С. Н., Гусарова Т. Н., Борисова С. А. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. Возможности фармакотерапии // Лечащий Врач. 2009. № 1. С. 37–44.
- Морозов С. Л. Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013. Т. 58. № 4. С. 24–29.
- Алев Ю. Г. Расстройства мочеиспускания. М.: Литтерра, 2006. 208 с.
- Вишневский Е. Л., Казанская И. В., Игнатъев Р. О., Гусева Н. Б. Эффективность лечения гиперактивного мочевого пузыря у детей дриптаном // Врачебное сословие. 2005. № 4–5. С. 32–35.
- Вишневский Е. Л. Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 2. С. 63–70.
- Вишневский Е. Л., Панин А. П., Игнатъев Р. О., Никитин С. С. Дневник мочеиспусканий у практически здоровых детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т. 55. № 1. С. 65–69.
- 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.
- Пугачев А. Г., Ромих В. В., Алферов С. Н. Клинические особенности функциональных нарушений мочеиспускания в детском возрасте // Лечащий Врач. 2004. № 9.
- Thurhoff J. W., Abrams P., Artibani W., Haab F., Khoury S., Madersbacher H., Nijman R., Norton P. Guidelines on Incontinence in: Incontinence: Abrams P., Khoury S., Wein A (Eds.). Health Publications Ltd., Plymouth, 1999. P. 933–943.
- Исмагилов М. Ф., Балялов М. Г., Ахунзянов А. А., Сиразетдинова Э. Б. Уровнегетологические аспекты нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей // Неврол. вестник. 1995. Т. 27. Вып. 1–2. С. 11–15.
- Осипов И. Б., Смирнова Л. П. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. СПб: Питер, 2001. 96 с.
- Джавад-Заде М. Д., Державин В. М., Вишневский Е. Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина. 1989. 384 с.
- 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.

- Белоусова И. С. Обоснование и эффективность метаболической терапии у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2005. 27 с.
- Длин В. В., Гусева Н. Б., Морозов С. Л. Гиперактивный мочевой пузырь у детей. Перспективы энерготропной терапии // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 42. С. 32–37.
- Отпущенникова Т. В., Казанская И. В. Современные методы лечения энуреза при нарушениях мочеиспускания у детей // Лечащий Врач. 2009. № 5. С. 47–51.
- Длин В. В., Морозов С. Л., Гусева Н. Б., Шабельникова Е. И. Патогенетическое обоснование применения ноотропных препаратов у детей с гиперактивным мочевым пузырем // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 6. С. 6–10.
- Алешин И. В., Зайцев Ю. Е. Эффективность гопантеновой кислоты в комплексной терапии больных с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Медицинский совет. 2014. № 1. С. 58–61.
- Исмагилов М. Ф., Балялов М. Г., Ахунзянов А. А., Сиразетдинова Э. Б. Уровнегетологические аспекты нейрогенной дисфункции мочевого пузыря у детей // Неврол. вестн. 1995. Т. 27. Вып. 1–2. С. 11–15.
- Богданов Э. И. Дисфункции мочевого пузыря при органических заболеваниях нервной системы (патофизиология, клиника, лечение) // Неврологический вестник. 1995. Т. 27. Вып. 3–4. С. 28–34.
- Ласков Б. И., Креймер А. Я. Энурез. М.: Медицина. 1975. 222 с.
- Отпущенникова Т. В. Обоснование лечебной тактики у детей больных энурезом с различными вариантами дисфункций мочевого пузыря: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2004. 18 с.
- Отпущенникова Т. В., Горемыкин И. В., Дерюгина Т. В. Конституциональные и психологические параллели при расстройствах мочеиспускания в паре «мать и дитя» // Лечащий Врач. 2015. № 1. С. 56–58.
- Морозов С. Л., Длин В. В., Слонимская М. М. Психосоциальные аспекты нарушений мочеиспускания у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 5. С. 92–95.
- Буянов М. И. Недержание мочи и кала. М.: Медицина. 1985. 181 с.
- Stashinko E. E., Goldberger J. Test or trauma The voiding cystourethrogram experience of young children // Issues Comp Ped Nurs. 1998. 21: 85–96.
- Гаткин Е. Я. Эффективность применения лазеротерапии в лечении детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 3. С. 66–71.
- Ромих В. В., Борисенко Л. Ю., Захарченко А. В. Применение метода биологической обратной связи в сочетании с электростимуляцией мышц тазового дна при нарушениях функции нижних мочевых путей нейрогенной природы у детей // 2014. № 3. С. 100–102.
- Болотова Н. В., Николаева Н. В., Головачева Т. В. и др. Возможности динамической магнитотерапии при нарушении микроциркуляции у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 1. С. 79–83.
- Орехова Э. М., Свицунов А. А., Кончугова Т. В. и др. Эффективность динамической магнитотерапии в комплексном лечении когнитивных нарушений у больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009. Т. 109. № 2. С. 59–62.
- Болотова Н. В., Аверьянов А. П., Манукян В. Ю. Транскраниальная магнитотерапия как метод коррекции вегетативных нарушений у детей с сахарным диабетом 1-го типа // Педиатрия. 2007. Т. 86. № 3. С. 65–69.
- Гурова Н. Ю., Бабина Л. М. Эффективность динамической магнитотерапии с частотой модуляции 10 Гц в комплексе санаторно-курортной реабилитации детей с церебральным параличом // Вопросы курортологии. 2007. № 4. С. 29–32.
- Ширяев О. Ю., Рогозина М. А., Дилина А. М., Харьковина Д. Н. Транскраниальная магнитотерапия не психотических тревожных расстройств в психиатрической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008. Т. 109. № 5. С. 60–61.
- Улащик В. С. Теоретические и практические аспекты общей магнитотерапии // Вопросы курортологии. 2001. № 5. С. 3–7.
- Неймарк А. И., Клыжина Е. А., Неймарк Б. А. и др. Влияние транскраниальной магнитотерапии на энцефалографические показатели у женщин с гиперактивным мочевым пузырем // Урология. 2007. № 3. С. 40–44.
- Трошин В. М., Радаева Т. М., Куркина С. А. Энурез у детей. Методическое пособие для врачей. М., 1998.
- Вариабельность сердечного ритма (стандарты измерения, физиологической интерпретации, клинического использования). Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии // Вестник аритмологии. 1999. № 11. С. 53–78.

Современные представления об инфекции почек и мочевыводящих путей.

Принципы антибактериальной терапии

О. Б. Поселюгина, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ, Тверь

Резюме. В данной статье раскрыты современные представления об инфекции почек и мочевыводящих путей, освещены основные принципы антибактериальной терапии, представлены клинические рекомендации по ведению данной группы пациентов. Представлены альтернативные методы лечения и профилактики.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, пиелонефрит, уретрит, цистит, антибактериальная терапия, фитотерапия.

Abstract. In this article modern ideas of infection of kidneys and urinary tract are revealed, the basic principles of antibacterial therapy are covered, clinical guidelines on conducting this group of patients are presented. Alternative methods of treatment and prevention are presented.

Keywords: urinary tract infection, pyelonephritis, urethritis, cystitis, antimicrobial therapy, phytotherapy.

Инфекционно-воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей в амбулаторной практике занимают второе место по обращаемости после острых респираторных вирусных инфекций, а нозокомиальные инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — первое место среди всех видов данных инфекций, что делает эту проблему особенно актуальной [1].

Под термином «инфекция мочевыводящих путей» понимают инфекцию, которая присутствует в мочевыводящих путях, но при этом нет прямого поражения почек. Термин «бактериурия» применяется с целью указать, что бактерии не только присутствуют в мочевыводящих путях, но и активно размножаются [2].

Все ИМП в зависимости от уровня поражения можно классифицировать на следующие формы:

- пиелонефрит — инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением слизистой лоханки и чашечек и/или интерстициальной ткани;
- уретрит — воспаление мочеоточника;
- цистит — воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря;

- простатит — воспаление предстательной железы;
- уретрит — воспаление мочеиспускательного канала;
- фуникулит — воспаление семенного канатика;
- эпидимит — воспаление придатка яичка;
- орхит — воспаление яичка.

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) 2015 [3] представлена новая классификация ИМП:

- неосложненная инфекция нижних мочевыводящих путей: цистит — острый, спорадический или рецидивирующий;
- неосложненная инфекция верхних мочевыводящих путей: пиелонефрит — острый, спорадический, факторы риска не идентифицированы;
- осложненная ИМП с и без пиелонефрита;
- уросепсис;
- уретрит;
- инфекции мужских половых органов: простатит, эпидимит, орхит.

Под неосложненной ИМП (НИМП) понимают эпизод острой ИМП у пациентов в отсутствие у них каких-либо нарушений оттока мочи из почек и мочевого пузыря, структурных изменений в органах мочевыводящей системы и серьезных сопутствующих заболеваний, которые могут утяжелить ее

течение или привести к неэффективности проводимой терапии.

Бессимптомная бактериурия (ББ) — это наличие двух последовательных (с промежутком 24 часа) положительных результатов бактериологического исследования мочи (> 100000 КОЕ/мл) у женщин, при которых был выявлен один и тот же штамм возбудителя ИМП при отсутствии клинических проявлений заболевания [2]. ББ может защищать от суперинфекции вирулентными уропатогенами, поэтому ее лечение следует проводить только в случае доказанной пользы для пациента, чтобы избежать риска селекции резистентных микроорганизмов и эрадикации потенциально протективных при ББ штаммов микроорганизмов [4]. Определение и лечение ББ наиболее важно у беременных женщин, так как уменьшает риск развития пиелонефрита, а также перед эндоурологическим вмешательством, когда планируется разрез слизистой оболочки мочевыводящих путей.

Наиболее частым возбудителем НИМП является уропатогенная *E. coli*, которую выявляют у 75–90% пациентов. Реже возбудителя НИМП могут быть *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. и другие представители семейства *Enterobacteriaceae*. Первичный уретрит часто вызывают возбудители, передаваемые половым путем: *N. gonorrhoeae*,

Таблица 1

Критерии для диагностики инфекций мочевыводящих путей, в зависимости от лабораторных данных

Диагноз	Клинические симптомы	Лабораторные показатели
ББ	Нет клинических проявлений заболевания	> 10 лейкоцитов (Л)/мм ³ > 10 ⁵ КОЕ/мл в двух анализах, собранных через 24 часа
Острая НИМП у женщин, острый неосложненный цистит у женщин	Дизурия, неотложные, частые позывы, надлонная боль. Отсутствие симптомов болезни в течение предшествующих 4 недель	> 10 (Л)/мм ³ > 10 ³ КОЕ/мл
Острый неосложненный пиелонефрит	Лихорадка, озноб, боли в боку, другие диагнозы исключены, нет данных по аномалиям мочевыводящей системы	> 10 (Л)/мм ³ > 10 ⁴ КОЕ/мл
Осложненная ИМП	Любая комбинация симптомов из вышеописанных	> 10 (Л)/мм ³ > 10 ⁵ КОЕ/мл у женщин > 10 ⁴ КОЕ/мл у мужчин
Рецидивирующая ИМП	Не менее трех эпизодов НИМП с подтвержденным культуральным исследованием мочи за последние 12 мес, только у женщин, без структурных или функциональных аномалий мочевыводящей системы	> 10 ³ КОЕ/мл

Таблица 2

Антибактериальная терапия при различных формах инфекции мочевыводящих путей

Острый неосложненный бактериальный цистит	
Средства выбора	Альтернативные препараты
Фосфомицина триметамол внутрь 3,0 г однократно, или фуразидина калиевая соль с магния карбонатом (Фурамаг) основным внутрь 0,1 г 3 раза в сутки 5 дней, или нитрофурантоин внутрь 0,1 г 3–4 раза в сутки 5 дней	Офлоксацин 0,2 внутрь 2 раза в сутки 3 дня, или ципрофлоксацин 0,5 внутрь 2 раза в сутки 3 дня, или левофлоксацин 0,5 внутрь 1 раз в сутки 3 дня, или цефтибутен 0,4 внутрь 1 раз в сутки 5 дней, или цефиксим 0,4 внутрь 1 раз в сутки 5 дней
Острый неосложненный пиелонефрит легкого и среднетяжелого течения	
Левофлоксацин 0,5 внутрь 1 раз в сутки 7–10 дней, или левофлоксацин 0,75 внутрь 1 раз в сутки 5 дней, или ципрофлоксацин 0,5–0,75 внутрь 2 раза в сутки 7–10 дней, или ципрофлоксацин 1,0 внутрь 1 раз в сутки 5 дней Только при известной чувствительности возбудителя: амоксициллин/клавуланат внутрь 0,5/0,125 г 3 раза в сутки 14 дней цефтибутен 0,4 внутрь 1 раз в сутки 10 дней, или цефиксим 0,4 внутрь 1 раз в сутки 10 дней	

C. trachomatis, *Mycoplasma genitalium*, *T. vaginalis*, *Herpes simplex virus* [5].

Вторичный уретрит вызывают госпитальные уропатогенные штаммы микроорганизмов, в связи с чем выбор антимикробных лекарственных средств при вторичном уретрите такой же, как при лечении госпитальной осложненной ИМП.

К преобладающим возбудителям простатита относятся микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, преимущественно *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, а также *P. aeruginosa*.

У пациентов с иммунодефицитом простатит может быть вызван *Candida albicans*, *M. tuberculosis*.

Осложненная ИМП характеризуется наличием широкого спектра полирезистентных возбудителей (особенно после длительного лечения антибиотиками). Наиболее частыми возбудителями осложненной ИМП являются *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp. и *Morganella morganii*. При осложненной ИМП часто наблюдается смешанная инфекция, а также

смена одного возбудителя другим в процессе проведения антибактериальной терапии, что может быть следствием биопленочной инфекции, которая развивается на катетерах, дренажах, камнях и в слизистых оболочках нижних мочевыводящих путей [1].

Возбудителями катетер-ассоциированной ИМП в 40% случаях являются грамотрицательные микроорганизмы, реже энтерококки, стафилококки и грибы. Из госпитальных штаммов микроорганизмов следует выделить *E. coli*, *P. aeruginosa*,

Таблица 3

Антибактериальная терапия при лечении острого неосложненного пиелонефрита тяжелого течения

Эртапенем в/в, в/м по 1,0 г 1 раз в сутки 7–10 дней, или имипенем/циластатин в/в 0,5 г 4 раза в сутки 7–10 дней, или меропенем в/в по 1,0 г 3 раза в сутки 7–10 дней, или пиперациллин/тазобактам в/в 2,25 г 4 раза в сутки 7–10 дней, или тикарциллин/клавуланат в/в 3,2 г 3 раза в сутки 7–10 дней ± амикацин в/в 15 мг/кг 1 раз в сутки, не превышая недели	Левифлоксацин в/в 0,5–1–2 раз в сутки 10 дней, или ципрофлоксацин в/в 0,8–2 раз в сутки 10 дней ± амикацин в/в 15 мг/кг 1 раз в сутки, не превышая недели, или цефтазидим в/в, в/м 2,0 г 3 раза в сутки 10–14 дней, или цефотаксим в/в, в/м 2,0 г 3 раза в сутки 10–14 дней, или цефотаксим в/в, в/м 2,0 г 3 раза в сутки 14 дней, или цефепим в/в, в/м 2,0 г 2 раза в сутки 14 дней, или ± амикацин в/в 15 мг/кг 1 раз в сутки, не превышая недели
---	--

Таблица 4

Антибактериальная терапия при лечении бессимптомной бактериурии у беременных

Средства выбора	Альтернативная терапия
Фосфомицина трометамол внутрь 3,0 г однократно, или нитрофурантоин внутрь 0,1 г 2 раза в сутки 7 дней	Цефтибутен внутрь 0,4 г 1 раз в сутки 3–7 дней, или цефиксим внутрь 0,4 г 1 раз в сутки 5–7 дней, или амоксиклав/клавуланат внутрь 0,625 г 3 раза в сутки 3–7 дней

Enterobacter agglomerans, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*.

Важнейшим фактором вирулентности уropатогенных штаммов *E. coli* и других микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* следует считать их способность к адгезии к уротелию с помощью ворсинок 1-го типа (pili), S-ворсинок (пар).

В табл. 1 приведены критерии для диагностики ИМП, в зависимости от лабораторных данных [3].

Антибактериальная терапия (АБТ) — основной метод лечения НИМП. Эффективность данного вида лечения будет зависеть от чувствительности к нему патогенных микроорганизмов и от концентрации лекарственного препарата в очаге воспаления. При проведении АБТ следует учитывать тяжесть заболевания, возможные побочные влияния антибиотиков, а также функциональное состояние почек [1–6].

Терапия ИМП является эмпирической, у больных с НИМП начинается сразу же после постановки диагноза. У больных с наличием обструкции мочевыводящих путей начинается только после ее устранения, так как существует опасность развития бактериотоксического шока вследствие гибели патогенных микроорганизмов и выделения токсинов.

Выбор АБТ должен быть основан на результатах местного или региональ-

ного микробиологического наблюдения, в котором отражается перечень возбудителей ИМП и их степень чувствительности или резистентности к АБТ. Кроме того, должны учитываться последние российские рекомендации [1]. Перед началом АБТ необходимо произвести забор материала (мочи, крови) с целью проведения бактериологического исследования.

В настоящее время наибольшей эффективностью в отношении *E. coli* при НИМП обладают фосфомицин, фуразидин калия, нитрофурантоин и цефалоспорины 3-го поколения: цефтибутен и цефиксим. Менее эффективны хинолоны, налидиксовая кислота, цiproфлоксацин и левофлоксацин. Фторхинолоны не являются препаратами выбора при проведении АБТ, они лишь могут использоваться как альтернативные средства. Кроме того, как «препараты выбора» не рекомендуются аминопенициллины, аминопенициллины + ингибиторы бета-лактамаз.

При тяжелом течении ИМП препаратами первой линии могут являться антибиотики широкого спектра действия, в дальнейшем АБТ должна быть скорректирована с учетом результатов бактериологического исследования мочи.

Оценка эффективности АБТ проводится через 48–72 часа после ее начала. При отсутствии положительной дина-

мики необходимо пересмотреть режим АБТ.

При выборе стартового антибиотика для лечения осложненной ИМП препаратами выбора являются карбапенемы первой группы (эртапенем), в отношении синегнойной палочки — второй группы (имипенем + циластатин, меропенем, дорипенем).

В качестве АБТ при лечении псевдомонадной инфекции эффективны карбапенемы, фторхинолоны и аминогликозиды и их комбинации.

Для лечения ИМП, вызванных *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, используется цефепим и карбапенемы.

Срок лечения острого пиелонефрита составляет 10–14 дней, с острым неосложненным пиелонефритом 7–10 дней. Короткий курс лечения АБТ используется для лечения НИМП у пожилых женщин.

В табл. 2 и 3 представлена АБТ при различных формах ИМП. Средствами выбора считаются те препараты, к которым имеется наименьшая резистентность микроорганизмов, вызывающих развитие ИМП. Альтернативная терапия назначается при невозможности использовать препарат выбора.

Для профилактики рецидивов бактериального цистита могут быть использованы эндовезикальные инстилляции гиалуроновой кислоты и хондроитин сульфата.

У женщин в постменопаузе вагинальное применение эстрогенов (эстриол) позволяет уменьшить частоту рецидивов ИМП.

В лечении ИМП используется бактериофаготерапия. Применяются следующие бактериофаги: стафилококковый, стрептококковый, протейный, синегнойный, пибактериофаг комплексный, бактериофаг *Klebsiella oxytoca*. Лечение бактериофагами паци-

Таблица 5

Антибактериальная терапия при лечении острого пиелонефрита беременных

Средства выбора	Альтернативная терапия
Цефтибутен внутрь 0,4 г 1 раз в сутки, или цефиксим внутрь 0,4 г 1 раз в сутки, или цефтриаксон в/в или в/м 1,0 г 1 раз в сутки, или азтреонам 2,0 в/в 3 раза в сутки	Эртапенем в/в, в/м 1,0 г 1 раз в сутки, или меропенем в/в 1,0 г 3 раза в сутки, или пиперацillin/тазобактам в/в 4,5 г 4 раза в сутки

Таблица 6

Антибактериальная терапия при лечении острого бактериального простатита

Средства выбора	Альтернативная терапия
Левифлоксацин в/в 500 мг 1 раз в сутки, 1 неделя, затем внутрь 0,5 г 1 раз в сутки 4–5 недель цефиксим внутрь 0,4 г 1 раз в сутки, или цефтриаксон в/в или в/м 1,0 г 1 раз в сутки, или азтреонам 2,0 в/в 3 раза в сутки	Эртапенем в/в, в/м 1,0 г 1 раз в сутки, или меропенем в/в 1,0 г 3 раза в сутки, или пиперацillin/тазобактам в/в 4,5 г 4 раза в сутки

ентов начинают после определения чувствительности возбудителя к препарату бактериофага: по 30 мл 3 раза в день 10–14 дней.

При лечении острого пиелонефрита у беременных при имеющемся расширении верхних мочевыводящих путей рекомендуется установка мочеточникового стента либо чрезкожная пункционная нефростомия.

Пациенты с тяжелым неосложненным пиелонефритом (табл. 3) подлежат госпитализации в стационар. Лечение начинают с внутривенного введения препаратов, при улучшении состояния пациента, после 72 часов от начала АБТ, возможно перевести больного на прием тех же препаратов внутрь.

Лечение рецидивирующей ИМП проводится так же, как и неосложненного бактериального цистита. Кроме того, используется иммуноактивная профилактика препаратом Уро-Ваксом, который назначают для профилактики рецидивов по 1 капсуле утром, натощак в течение 3 месяцев.

После улучшения состояния возможен перевод больного на прием препаратов per os: левофлоксацин 0,75 внутрь 1 раз в сутки или ципрофлоксацин 1 г внутрь 1 раз в сутки.

Из фитопрепаратов наиболее широкое применение получил препарат Канефрон Н, который назначают по 2 драже 3 раза в сутки, биодобавка Монурель — по 1 таблетке в день на протяжении 2 недель с повторным приемом на протяжении 3 месяцев.

Для лечения острого цистита у беременных используется фосфомицина трометамол, бета-лактамы антибиотиков и нитрофураны, средняя дли-

тельность лечения — 7 дней начиная со II триместра беременности.

Фосфомицина трометамол внутрь 3,0 г однократно, или

- цефиксим внутрь 0,4 г 1 раз в сутки — 7 дней, или
- цефтибутен внутрь 0,4 г 1 раз в сутки — 7 дней, или
- нитрофурантоин внутрь 0,1 г 2 раза в сутки — 7 дней, или
- цефуроксим внутрь 0,25–0,5 г 2 раза в сутки — 7 дней, или
- амоксициллин/клавуланат внутрь 0,625 г 3 раза в сутки — 7 дней.

ББ у беременных подлежит лечению АБТ (табл. 4). При остром пиелонефрите беременных рекомендуемая длительность АБТ составляет 14 дней (табл. 5).

У женщин в постменопаузе лечение ИМП должно быть дополнено применением эстрогенсодержащих препаратов. Это необходимо с целью улучшения регенерации слизистой влагалища и мочевого пузыря и предотвращения рецидива ИМП.

При остром бактериальном простатите продолжительность лечения составляет 14–28 дней, в течение 7 дней препарат вводится внутривенно, а далее переходят на пероральный прием (табл. 6).

ИМП у молодых мужчин встречается крайне редко. Чаще всего она считается осложненной, так как она связана с аномалиями МВС, обструкцией, инструментальными вмешательствами, инфекциями, передающимися половым путем. При лечении ИМП у мужчин используют препараты группы фторхинолонов: левофлоксацин по 0,5 г внутрь 1 раз в сутки 7 дней, или офлоксацин 0,4 внутрь 2 раза в сутки, или ципрофлоксацин 0,5 внутрь 2 раза в сутки. При

рецидиве ИМП требуется проведение урологического обследования.

Оценка эффективности лечения проводится по клиническим и лабораторным изменениям. Проведение бактериологических исследований мочи рекомендуется до и после лечения, через 5–9 дней после окончания АБТ и далее через 4–6 недель.

Прогноз лечения НИМП благоприятен, осложненной — индивидуален. Для вылечивания ИМП необходим комплексный подход к пациенту: коррекция всех анатомических и функциональных нарушений мочевыводящих путей, лечение сопутствующей патологии, удаление катетеров и дренажей. Ранняя диагностика ИМП, своевременно назначенное лечение позволяют значительно улучшить отдаленные исходы заболевания. ■

Литература

1. Перепанова Т. С., Козлов Р. С., Руднов В. А., Синяк Л. А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015. 72 с.
2. Stark R. P., Maki D. G. Bacteriuria in the catheterized patient // NEJM. 1984; 311: 560–564.
3. Guidelines on urological, EUA, 2015, 88 s.
4. Cai T., Mazzoli S., Mondaini N. et al. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: to treat or not to treat? // Clin. Infect. Dis. 2012; 55 (6): 771–777.
5. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / Под ред. Е. М. Шиловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 688 с.
6. Лопаткин Н. А., Перепанова Т. С. Рациональная фармакотерапия в урологии: Compendium. М.: Литтера, 2015. 448 с.

Структурно-функциональное состояние почек у детей с рефлюкс-нефропатией на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения

И. В. Зорин¹, доктор медицинских наук

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. Оценены структурные и функциональные изменения почек у детей с рефлюкс-нефропатией (РН) на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения почек (ТИПП). Определены и сопоставлены структурные и функциональные изменения почек у 188 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, в том числе пациентов с РН на разных стадиях ТИПП, детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом без признаков ТИПП, контрольной группы.

Ключевые слова: рефлюкс-нефропатия, тубулоинтерстициальное поражение почек, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, интерстициальный фиброз, функциональное состояние почек.

Abstract. The structural and functional changes of kidneys in children with reflux nephropathy (RN) at different stages of tubular and interstitial renal affection (TIRA) were evaluated. Patients and methods. We examined 188 children at the age from 1 to 17 years, including patients with RN at different stages of TIRA, children with vesicoureteral reflux without TIRA and control group.

Keywords: reflux nephropathy, tubular diseases, vesicoureteral reflux, interstitial fibrosis, renal function.

Прогрессирование хронических заболеваний почек (ХЗП) с формированием хронической болезни почек (ХБП), требующей на последних стадиях проведения заместительной терапии и трансплантации почек, является одной из актуальных проблем нефрологии [1, 2]. Для унификации подходов к оценке стадии ХЗП Национальным почечным фондом США/Инициативой качества лечения заболеваний почек (National Kidney Foundation (NKF)/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) в 2002 г. предложена концепция ХБП [3–5]. ХБП — это стадийный процесс, инициирующийся при воздействии разнообразных экзогенных и эндогенных факторов, в дальнейшем участвующих в прогрессировании ренального поражения с формированием нефросклероза [6–9]. 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 прогрессирования патологии и своевременно начинать ренопротективные мероприятия [10–16].

Тубулоинтерстициальные болезни почек (ТИБП), ассоциированные с врожденными или наследственными нефропатиями, уропатиями с нарушением уродинамики, осложненные ренальной инфекцией, рефлюкс-нефропатией (РН), в структуре причин ХБП встречаются от 22% (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study, 2010) до 57,6% (European Renal Association-European Dialysis Transplant Association, 2012) [17, 18]. Вот почему изучение структурных и функциональных изменений почек у детей на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения почек (ТИПП), соответствующих стадиям ХБП, является актуальным [19–21].

Целью данного исследования было оценить структурные и функциональные изменения почек у детей с РН на разных стадиях тубулоинтерстициального поражения почек.

Пациенты и методы исследования

Проведено определение и сопоставление комплекса клинических и параклинических данных 188 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, больных рефлюкс-нефропатией (n = 118), пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (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: РН (J. M. Smellie, 1985), ПМР (Международный комитет по изучению пузырно-мочеточникового рефлюкса, 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;
- двусторонний ПМР.

В результате проведенного обследования, на основании критериев рефлюкс-нефропатии, разработанных J. M. Smellie, критериев верификации ПМР [22], 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 пузырно-мочеточниковым рефлюксом без признаков тубулоинтерстициального поражения почек (n = 40).

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

Клинико-параклиническое обследование детей проводилось в региональном детском нефрологическом центре на базе ГАУЗ ГКБ № 6 г. Оренбурга.

¹ Контактная информация: zorin2000@yandex.ru

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

Всем детям проведена оценка функционального состояния почек по пробам Реберга с поправкой по формуле Шварца, Зимницкого, суточной экскреции с мочой титруемых кислот, аммиака [23, 24].

Верификация ХБП проводилась на основании критериев NKF/KDOQI (National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) [3–5].

При проведении экскреторной урографии оценивались размеры и контуры почек, состояние полостной системы, ее соотношение с почечной паренхимой, функциональная способность почек. Для оценки размеров, роста почек и степени истончения почечной паренхимы использовался рентгенологический метод с определением номограммы, определяющей стандартные девиации в отношении формы почек и толщины паренхимы. Также проводилась рентгенопланиметрическая оценка площади почек в соотношении к индивидуальному нормативу, определение депурационной способности почек путем расчета клиренса контрастного вещества по соотношению к стандартной поверхности тела, изучение функциональной емкости паренхимы путем расчета показателя относительной фильтрационной способности [25].

Ультразвуковая диагностика в серошкальном — В-режиме проводилась на аппарате фирмы «Гетвей». Обследование проводилось в положении пациента лежа на спине, левом и правом боку и на животе. При этом выполнялись продольные, поперечные и корональные срезы. На первом срезе измерялись длина и толщина почки, на втором — ширина; корональный срез позволяет видеть почку во фронтальной плоскости так, как она видна на урограммах. Определение размеров почек проводилось с учетом роста ребенка [26–28].

При первичном ультразвуковом осмотре в В-режиме оценивались линейные размеры, толщина, эхогенность и равномерность паренхиматозного слоя, состояние чашечно-лоханочной системы, подвижность и структура почек, а также форма, размер, состояние стенок и сократительная функция мочевого пузыря [29].

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (М), 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.

Результаты исследования

В ходе проведения УЗИ почек у детей с РН на разных стадиях ТИПП нами выявлены неравномерное уменьшение толщины паренхимы почек, преимущественно в области полюсов почки и в средней ее части (79,6%, $n = 94$), уменьшение как длины, так и площади почки (74,6%, $n = 88$), повышение эхогенности паренхимы и нарушение кортикомедулярной дифференцировки (77,1%, $n = 91$).

Сопоставление результатов ультразвукового исследования почек у детей с РН сравниваемых подгрупп показало, что для ранней стадии РН (А и В степени) наиболее характерной эхокартиной было уменьшение толщины паренхимы пораженной почки (70%, $n = 42$); для РН С и D степени —

Таблица

Характеристика наблюдаемых детей по возрасту, полу и формам заболевания

Исследуемый признак	Больные РН, $n = 118$		Больные ПМР, $n = 40$		Контрольная группа, $n = 30$	
	n	%	n	%	n	%
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						
До одного 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. РН — рефлюкс-нефропатия; ПМР — пузырно-мочеточниковый рефлюкс.						

уменьшение длины и площади почки более чем на 10% от нормы (100%, $n = 58$), нарушение дифференцировки коркового и мозгового слоев (100%, $n = 58$), уменьшение толщины паренхимы пораженной почки (100%, $n = 58$).

Наиболее характерными эхографическими показателями у больных с РН А и В степени (в порядке убывания) были изменения почечной паренхимы в виде уменьшения толщины паренхимы в области полюсов и в средней части (70%, $n = 42$); изменение соотношения, дифференцировки, плотности коркового и мозгового слоев (65%, $n = 39$); уменьшение длины и площади почки на 10% и более (55%, $n = 33$); неровность, бугристость контуров, наличие участков уплотнения по наружному контуру (51,6%, $n = 31$).

У больных с РН С и D степени по сравнению с РН А и В степени достоверно чаще было выявлено уменьшение длины и площади почки, нарушение соотношения коркового и мозгового слоев, уменьшение толщины паренхимы в области полюсов, неровность, бугристость контуров ($p < 0,001$).

Выявлены достоверные различия показателей эхографии между больными с РН и ПМР по всем признакам — уменьшение длины и площади почки на 10% и более; уменьшение толщины паренхимы; неровность, бугристость контуров; изменение соотношения коркового и мозгового слоев; показатель увеличения контралатеральной почки ($p < 0,001$).

По результатам экскреторной урографии признаки ТИПП выявлены у 96,6% ($n = 114$) больных с РН. У 13,3% детей с РН А ($n = 4$) не найдены рентгенологические признаки по данным урографии, тогда как для больных с РН В, С и D степени характерны рентгенологические признаки в виде изменения размеров и контуров почки, уменьшение площади почки на 20% и более от возрастной нормы, увеличение ренокортикального индекса в 1,5–2 раза по сравнению с визуально сохранной почкой, деформация собирательной системы, «грибовидная» деформация чашечек (симптом «вянущего цветка»).

При анализе показателей функционального состояния почек по данным внутривенной урографии установлено, что у 87,3% больных с РН ($n = 103$) нарушено выведение контрастного вещества. Нарушения функции почек по результатам экскреторной урографии достоверно чаще выявлены при РН С и D степени по сравнению с РН А и В сте-

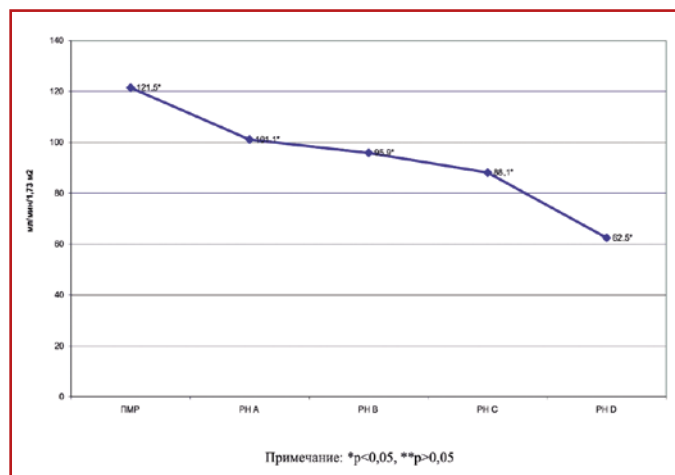


Рис. 1. Показатели СКФ у пациентов с ПМР и РН

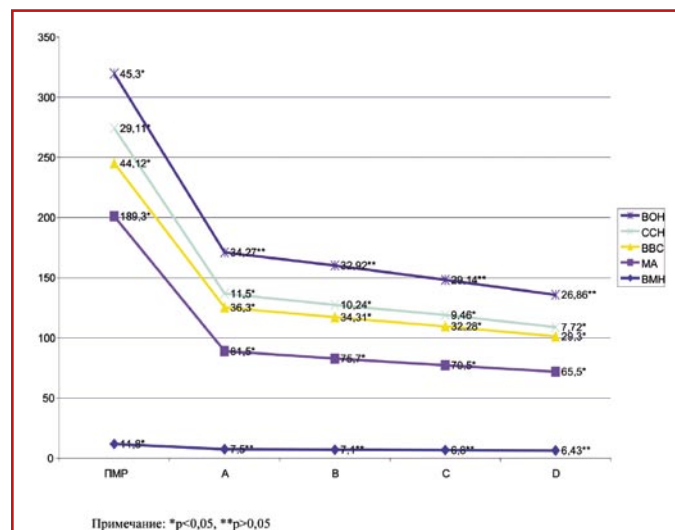


Рис. 2. Параметры нефросцинтиграфии пациентов с ПМР и РН

пени (100% — n = 58 против 25% — n = 15 соответственно, $p < 0,05$).

Совпадение диагностических данных рентгенологического и ультразвукового методов имело место у 96,6% пациентов (n = 114).

В результате исследования функционального состояния почек у детей с ПМР и РН на разных стадиях ТИПП установлены достоверные различия частоты нарушений почечных функций в зависимости от стадии РН. Анализ результатов исследования функционального состояния почек у детей с РН показал в 100% (n = 118) нарушения тубулярных функций по сравнению с детьми с ПМР без признаков ТИПП (n = 40) ($p < 0,05$).

Признаками снижения функции почек по канальцевому типу были гипераминоацидурия у 68,6% детей с РН (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), никтурия у 39,8% больных с РН (n = 47), ($p < 0,05$). У больных с РН в проксимальных канальцах наблюдалось снижение реабсорбции фосфатов (37,3%, n = 44), аминокислот (62,7%, n = 74). При анализе функционального состояния почек у больных с РН выявлено поэтапное снижение функции почек на разных стадиях прогрессирования ТИПП: нарастание гипераминоацидурии (68,6%, n = 81); снижение ацидогенеза по показателю титруемой кислотности мочи (57,6%, n = 68); экскреции аммиака (34,7%, n = 41); снижение уровня канальцевой реабсорбции (30,5%, n = 36); изменение концентрационной функции в виде снижения относительной плотности мочи (71,1%, n = 84).

При анализе показателя СКФ у детей с ПМР и РН установлено ее снижение на начальной стадии ТИПП, то есть у пациентов с РН А по сравнению с группой детей с ПМР без признаков нефросклероза ($p < 0,05$). Доказано, что по мере прогрессирования ТИПП отмечается стадийное снижение скорости клубочковой фильтрации у пациентов с РН (рис. 1).

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

Результаты оценки функционального состояния почек подтверждены данными динамической нефросцинтигра-

фии (ДНСГ). Установлены различия ($p < 0,001$) показателей максимальной активности у пациентов с ПМР без признаков нефросклероза и по мере прогрессирования ТИПП у больных с РН. Доказано, что по мере как формирования, так и прогрессирования ТИПП отмечается снижение максимальной активности. При этом наиболее существенные статистические различия установлены между группами пациентов с ПМР без признаков нефросклероза ($189,3 \pm 6,07$ соб/с) и пациентами с начальной стадией склерозирования почки (РН А — $81,5 \pm 0,53$ соб/с).

Сходная тенденция установлена нами при анализе показателей средней скорости прохождения радиофармпрепарата (РФП) через сосудистое русло почек. Наиболее существенные статистические различия ($p < 0,001$) установлены между группами пациентов с ПМР без признаков нефросклероза ($29,11 \pm 0,93$ соб/с) и пациентами с начальной стадией склерозирования почки (РН А — $11,5 \pm 0,47$ соб/с). Таким образом, при формировании очагов склероза в почках на ранней стадии РН происходит резкое снижение показателя средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек. По мере прогрессирования ТИПП у пациентов с РН происходит дальнейшее снижение показателя средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек.

Нами доказаны снижение тубулярных функций почек при формировании ТИПП у пациентов с ПМР, а также по мере его прогрессирования у детей с РН на разных стадиях заболевания. По мере склерозирования почки установлено прогрессирующее снижение тубулярной функции, отражаемое снижением показателя вклада в общее накопление в начале формирования ТИПП у пациентов с ПМР (рис. 2).

У всех больных с РН по данным ДНСГ выявлены значительные изменения тубулоинтерстициальной зоны в виде достоверного снижения максимума накапливаемого РФП, средней скорости его накопления, максимальной активности. Степень снижения времени максимально-го накопления, максимума накапливаемого препарата, вклада в суммарную скорость и общее накопление, средней скорости выведения РФП наиболее были выражены при РН С и D степени.

При анализе реносцинтиграмм у больных РН отмечалось изменение секреторного сегмента, связанное с нарушением функции проксимального нефрона, проявившееся увели-

чением времени наступления максимума; значимым нарушением показателей экскреторного сегмента — временем полувыведения и выведения 2/3 максимума РФП. У 44% больных с РН гистограммы были «изостенурическими», что соответствовало нефункционирующей почке и отражало грубые нарушения функции канальцев почек. У 70% (n = 21) больных с РН А и В степени и у детей с ПМР отмечалось удлинение и уплощение секреторного сегмента, медленный спад кривой, отражающий нарушение экскреции из-за уменьшения компенсаторных резервов канальцевых функций.

Анализ структурных изменений почек по данным нефросцинтиграфии выявил изменения показателей в виде уменьшения размеров почки в сочетании со снижением количества функционирующей паренхимы и неровностью контуров почки, наличием очаговых или диффузных проявлений нефросклероза у 100% больных с РН. Так, у 96,6% больных с РН (n = 114) выявлено уменьшение размеров почки, в т. ч. при РН А и В степени у 6,6% пациентов (n = 4), при РН С и D степени — у 100% больных (n = 58). Для 96,6% (n = 114) больных с РН было характерно снижение количества функционирующей паренхимы, неровность контуров почки. Для больных с РН было характерно в 100% случаев (n = 118) выявление очагов нефросклероза, снижение количества функционирующей паренхимы с сохранением участков неизменной паренхимы, отмечались неровность контуров почки, уменьшение почки в размерах. На нефросцинтиграммах у 7,5% (n = 3) больных с ПМР обнаруживались очаги низкой плотности радиофармпрепарата, что указывало на обеднение кровотока и снижение функционирования данных участков паренхимы, что предложено рассматривать С.С. Пауновой как пресклеротическую стадию формирования РН [30].

Обсуждение результатов

Полученные нами данные свидетельствуют о различии структурно-функциональных изменений почек у больных с ПМР и РН [30].

Функциональное состояние почек у детей с ТИПП при РН зависит от степени структурных изменений интерстициальной ткани. По мере инициации и прогрессирования ТИПП происходит стадийное снижение скорости клубочковой фильтрации и канальцевых функций почек с исходом в ХБП.

Параметры нефросцинтиграфии (максимальной активности, средней скорости прохождения РФП через сосудистое русло почек, вклада суммарных скоростей) могут быть использованы как для ранней диагностики ТИПП у пациентов с ПМР, так и для диагностики прогрессирования ТИПП у пациентов с РН. ■

Литература

1. Iturbe B. R., Johnson R. J., Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure // *Kidney International*. 2005. Vol. 68. Supplement 99. P. 82–86.
2. Muller G. A., Zeisberg M., Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2000. Vol. 15. Suppl 6. P. 76–77.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Игнатова М. С. О хронических болезнях почек и тубулоинтерстициальных нефропатиях // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2008. Т. 87, № 3. С. 128.
8. Маковецкая Г. А. Современный взгляд на хронические заболевания почек. Дискуссионные вопросы // *Вопросы современной педиатрии*. 2006. № 5 (1). С. 748.
9. 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.
10. Вязкова А. А. Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в практической нефрологии // *Педиатрия*. 2008. № 3. С. 129–131.
11. Маковецкая Г. А. К вопросу о хронических болезнях почек у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2008. Т. 87, № 3. С. 134–137.
12. Сергеева Т. В., Картамышева Н. Н., Комарова О. В. и др. Клинико-функциональные параллели при хронической болезни почек у детей // *Оригинальные исследования. Педиатрия*. 2010. С. 56.
13. Утц И. А., Костина М. И. Концепция хронической болезни почек и тубулоинтерстициальные нефропатии в педиатрической нефрологии // *Педиатрия*. 2008. Т. 87, № 1. С. 146–149.
14. Bradley A., Chadha W., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective // *Pediatr Nephrol*. 2007. Vol. 23. P. 9–17.
15. Coresh J., Byrd-Holt D., Astor B. C. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U. S. adults, 1999 to 2000 // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2005. Vol. 16, № 1. P. 180–188.
16. Parmar M. S. Chronic renal disease // *BMJ*. 2002. Vol. 325. P. 85–90.
17. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) // Annual report. 2008. The EMMES Corporation, Rockville, MD.
18. ESPN/ERA-EDTA Registry annual report 2008–2010. <http://www.espn-reg.org>.
19. Игнатова М. С. Проблемы прогрессирования болезней почек у детей и современные возможности ренопротекции: научное издание // *Нефрология и диализ*. 2005. Т. 4, № 7. С. 428–434.
20. Litwin M. Risk factors for renal failure in children with non-glomerular Nephropathies // *Pediatric Nephrology*. 2004. Vol. 19. P. 178–186.
21. Warady B. A., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective // *Pediatr Nephrol*. 2007. 22 December. P. 1999–2009.
22. Smellie J. M., Ransley P. G. Development of new renal scars: a collaborative study // *BJM*. 1985; (290): 1457–1460.
23. 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.
24. Delanghe J. R. How to estimate GFR in children // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009. V. 24. P. 714–716.
25. Рентгенодиагностика в медицине. Рук-во для врачей в 2 т. / Под ред. Босина В. Ф. и Филиппкина М. А. М.: Медицина, 1998. Т. 2. С. 13–46.
26. Бакстер Г. М., Судху П. С. Ультразвуковые исследования мочевыделительной системы. М.: МЕДпресс-информ. 2008. С. 280.
27. Пыков М. И. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии / Под ред. М. И. Пыкова, К. В. Ватолина. М.: Видар, 1998. С. 410–429.
28. Bruin R. Pediatric Ultrasound. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2005. P. 373.
29. Ольхова Е. Б. Эхографические аспекты нефросклероза детей // *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии*. 2000. № 2. С. 136–142.
30. Паунова С. С. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2004. 25 с.

Таблица

Критерии для диагностики инфекций мочевыводящих путей, в зависимости от лабораторных данных*

Диагноз	Клинические симптомы	Лабораторные показатели
Бессимптомная бактериурия	Нет клинических проявлений заболевания	> 10 лейкоцитов (Л)/мм ³ > 10 ⁵ КОЕ/мл в двух анализах, собранных через 24 часа
Острая неосложненная инфекция мочевыводящих путей у женщин, острый неосложненный цистит у женщин	Дизурия, неотложные, частые позывы, надлонная боль. Отсутствие симптомов болезни в течение предшествующих 4 недель	> 10 (Л)/мм ³ > 10 ³ КОЕ/мл
Острый неосложненный пиелонефрит	Лихорадка, озноб, боли в боку, другие диагнозы исключены, нет данных по аномалиям мочевыводящей системы	> 10 (Л)/мм ³ > 10 ⁴ КОЕ/мл
Осложненная инфекция мочевыводящих путей	Любая комбинация симптомов из вышеописанных	> 10 (Л)/мм ³ > 10 ⁵ КОЕ/мл у женщин > 10 ⁴ КОЕ/мл у мужчин
Рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей	Не менее трех эпизодов неосложненной инфекции мочевых путей с подтвержденным культуральным исследованием мочи за последние 12 мес, только у женщин, без структурных или функциональных аномалий мочевыводящей системы	> 10 ³ КОЕ/мл

* О. Б. Поселюгина. Современные представления об инфекции почек и мочевыводящих путей. Принципы антибактериальной терапии // Лечащий Врач. 2016. № 9.

Таблица

Антибактериальная терапия при различных формах инфекции мочевыводящих путей*

Острый неосложненный бактериальный цистит	
Средства выбора	Альтернативные препараты
Фосфомицина триметамол внутрь 3,0 г однократно, или фуразидина калиевая соль с магния карбонатом (Фурамаг) основным внутрь 0,1 г 3 раза в сутки 5 дней, или нитрофурантоин внутрь 0,1 г 3–4 раза в сутки 5 дней	Офлоксацин 0,2 внутрь 2 раза в сутки 3 дня, или ципрофлоксацин 0,5 внутрь 2 раза в сутки 3 дня, или левофлоксацин 0,5 внутрь 1 раз в сутки 3 дня, или цефтибутен 0,4 внутрь 1 раз в сутки 5 дней, или цефиксим 0,4 внутрь 1 раз в сутки 5 дней
Острый неосложненный пиелонефрит легкого и среднетяжелого течения	
Левофлоксацин 0,5 внутрь 1 раз в сутки 7–10 дней, или левофлоксацин 0,75 внутрь 1 раз в сутки 5 дней, или ципрофлоксацин 0,5–0,75 внутрь 2 раза в сутки 7–10 дней, или ципрофлоксацин 1,0 внутрь 1 раз в сутки 5 дней Только при известной чувствительности возбудителя: амоксициллин/клавуланат внутрь 0,5/0,125 г 3 раза в сутки 14 дней цефтибутен 0,4 внутрь 1 раз в сутки 10 дней, или цефиксим 0,4 внутрь 1 раз в сутки 10 дней	

* О. Б. Поселюгина. Современные представления об инфекции почек и мочевыводящих путей. Принципы антибактериальной терапии // Лечащий Врач. 2016. № 9.

Изучение изменений нейропротективных и проапоптотических цитокинов и возможности коррекции неврологического статуса у новорожденных с острой асфиксией

Г. С. Голосная, доктор медицинских наук

ГБУЗ ГKB № 13 ДЗМ, Москва

Резюме. Детям, перенесшим гипоксическое поражение головного мозга в родах, необходимо раннее назначение ноотропной терапии, что позволяет во многом сокращать сроки нахождения детей в стационаре и периоды дальнейшей реабилитации. **Ключевые слова:** новорожденные, гипоксическое поражение центральной нервной системы, реабилитация.

Abstract. Children who were exposed to hypoxic cerebral affection during the childbirth, need early prescription of nootropic therapy, which allows to significantly reduce the inpatient time for children, and also timeframes of their further rehabilitation.

Keywords: newborns, hypoxic affection of central nervous system, rehabilitation.

Одной из самых актуальных проблем в перинатальной неврологии является ранняя диагностика и определение прогноза состояния у детей группы риска по развитию тяжелых гипоксических поражений центральной нервной системы (ЦНС) [5–7]. Уже доказано, что смерть клеток при гипоксии происходит не только по типу некротического поражения, но и в связи с развитием апоптоза, который угнетается и индуцируется факторами специфической и неспецифической защиты [8–14]. За последние 10 лет получено много новых данных о патогенезе гипоксического перинатального поражения ЦНС, его молекулярных и биологических основах [1–4]. В связи с этим большой интерес представляет изучение патогенетических факторов у новорожденных с асфиксией, особенно в острый период, сразу после рождения.

Термин «апоптоз» (от греч. *apo* — полное, *ptosis* — падение, утрата) впервые был предложен в 1972 г. для обозначения генетически обусловленного процесса разрушения клетки, который характеризуется ее сжатием, агрегацией хроматина и деструкцией клеточного ядра. Концепция апоптоза как явления «запрограммированной» гибели клеток приобретает в последнее время все больше фактов и вариантов ее приложения к базовым вопросам современной медицины. Механизмы апоптоза включают позже быстрых реакций некротических каскадов — как минимум спустя 1–2 ч после начала ишемии, начинают проявлять себя в полной мере через 12 ч и достигают максимума активности на 2–3 сутки. Апоптоз, наряду с другими отдаленными последствиями ишемии, вносит свой вклад в расширение объема и глубины очагов повреждения

мозговой ткани. При тяжелых гипоксических поражениях ЦНС развивается некроз клеток, при поражениях меньшей тяжести смерть клеток преимущественно происходит по типу апоптоза.

Новым направлением в исследовании нейропептидов стало определение их роли в регуляции апоптоза. Факты, демонстрирующие значимость нейропептидов и ростовых факторов в нормальной и патологической деятельности мозга, отражают организацию поливариантной системы химической регуляции, обеспечивающей как жизнеспособность и защиту нейронов от неблагоприятных влияний, так и программируемую гибель определенной части клеточной популяции в случае повреждения мозга. Количественное определение маркера апоптоза DR5 — «рецептора смерти» — затруднено во времени, максимальные значения в эксперименте определялись от 12 до 48 ч эпизода острой асфиксии.

Пути реализации программы апоптоза разнообразны и зависят как от индивидуальных особенностей клеток, так и от характера и степени выраженности внешних и внутренних воздействий, вызывающих ее включение. Торможение апоптоза в результате нарушений его эффекторных механизмов и путей передачи проапоптотических сигналов является малоизученной, но не менее важной проблемой.

Факторы роста поддерживают жизнь нейронов, которые в их отсутствии не могут существовать [20, 21]. Трофическая дисрегуляция является одной из универсальных составляющих патогенеза повреждения нервной системы. При лишении трофической поддержки зрелых клеток развивается биохимическая и функциональная дедифференциация нейронов с изменениями свойств иннервируемых тканей. В развивающемся организме нейротрофический фактор головного мозга (BDNF — brain derived neurotrophic factor) синте-

зируется клеткой-мишенью (например, мышечным веретеном), диффундирует по направлению к нейрону, связывается с молекулами рецепторов на его поверхности, что приводит к активному росту аксона. В результате аксон достигает клетки-мишени, устанавливая с ней синаптический контакт. Экспериментальные исследования, проведенные на лабораторных животных, доказывают важность нейротрофических факторов в развитии тяжелых ишемических процессов, а также показывают корреляцию уровня нейротрофинов с восстановлением утраченных функций [22, 23].

Кратко характеризуя исследуемые в нашей работе цитокины, необходимо отметить, что одним из представителей группы S-100 является S-100 β — наиболее специфичный белок мозговой ткани. Известно, что при деструкции мозговой ткани S-100 β наряду с другими белками этой группы может обнаруживаться в крови и цереброспинальной жидкости больных. Белок S-100 β представляет особый интерес в связи с недавним выявлением у него нейроростовых и нейротрофических свойств. Установлено, что добавление малых доз S-100 β в нейрональную культуру обеспечивает поддержание жизнеспособности нейронов, возможность образования и роста аксонов, тогда как в контрольных культурах нервные клетки не выживают [15–19]. Таким образом, изучение динамики сывороточной концентрации белка S-100 у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением мозга как раннего маркера повреждения нервной ткани представляет научный интерес.

Васкулоэндотелиальный фактор (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF-A) — гетеродимерный гликопротеиновый ростовой фактор, продуцируемый различными типами клеток. VEGF участвует в развитии и функционировании сосудистой системы во время эмбриогенеза и в постнатальном развитии. Неоваскуляризация является благоприятным признаком, позволяющим прогнозировать улучшение процессов восстановления [24–26]. Из способности VEGF воздействовать на проницаемость сосудов следует возможность вовлечения этого ростового фактора в изменение функций гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в субнормальных и патологических условиях [27].

У новорожденных детей VEGF изучен, выявлена его взаимосвязь с гипоксическими изменениями ЦНС при различных сроках гестации у новорожденных, но данные по острой асфиксии не опубликованы. Этот аспект важен еще и потому, что VEGF связан с нейротрофическими факторами (находятся в синергическом взаимодействии) и является ингибитором процессов апоптоза, что имеет важное значение при гипоксических поражениях ЦНС.

Молекулы клеточной адгезии (МКА) — это связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом. С их помощью клетки при движении могут «подтягиваться» к другим клеткам или перемещаться по внеклеточному матриксу. На ранней стадии микроциркуляторно-клеточных нарушений (6–72 ч после развития ишемии тканей) активно формируется цитотоксический отек. Глиальные клетки, увеличиваясь в объеме, теснят близлежащие структуры, сдавливают микроциркуляторное русло, продолжается миграция лейкоцитов в ишемизированную ткань мозга, максимум отмечается через 24–72 ч. Лейкоцитарная реакция ослабляется к седьмым суткам. Характерно резкое повышение продукции лейкоцитами и эндотелиальными клетками множества токсичных соединений. МКА играют в этом временном промежутке важную роль. Они усиливают адгезию лейкоцитов к эндотелию сосу-

дов, создавая дополнительную окклюзию и поддерживая воспаление [33–35]. Изучена взаимосвязь МКА в функционировании зародышевого матрикса и связь МКА, в частности ALCAM (Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule — активированной молекулы лейкоцитарной клеточной адгезии), с факторами сосудистой индукции. Исследование МКА с учетом роли лейкоцитов в развитии локальной воспалительной реакции в очаге ишемии, а также в возникновении клеточно-микроциркуляторных нарушений у новорожденных представляет практический интерес.

Все вышеперечисленное определяет актуальность настоящей работы и ее цель: изучение концентрации в сыворотке крови BDNF, S-100, VEGF, ALCAM, а также уровня маркера апоптоза DR5 и определение их диагностической значимости у новорожденных с асфиксией.

Материалы и методы исследования

Все методики для определения уровня в сыворотке крови исследуемых цитокинов (S-100, BDNF, VEGF, DR5, ALCAM) основаны на принципе количественного твердофазного иммуноферментного анализа сэндвичевого типа (ELISA — Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay). Анализ проводили по стандартному протоколу, приводимому в инструкции фирмы-производителя.

Образцы крови отбирали из пупочной вены при рождении, а в последующие сроки — путем аспирации из катетеров (пупочный, подключичный, транскутанный) в объеме 0,3–1,0 мл.

Определение содержания белка S-100 проводили с использованием реактивов фирмы CanAg (Швеция) на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки жизни. Концентрацию белка BDNF определяли, применяя реактивы фирмы R&D (Англия) дважды: в первые 48 ч жизни и на 3–5 сутки жизни. При проведении исследования концентрации белков VEGF и DR5 в сыворотке крови применяли реактивы фирмы Biosource (Бельгия). VEGF в сыворотке крови определяли в 1–2 сутки жизни (24–48 ч), на 7-е и 28-е сутки. Для определения уровня проапоптотического фактора DR5 в сыворотке крови проводили только одну пробу крови в интервале 24–48 ч жизни, когда уровень антигена в сыворотке крови соответствует максимуму активности процессов апоптоза. Для определения уровня МКА (ALCAM) применяли реактивы фирмы R&D (Англия). Пробы крови проводили трижды: в возрасте до 48 ч жизни, на 5–7 и 12–14 сутки жизни.

Ультразвуковое сканирование головного мозга (нейросонография — НСГ) проводили в течение всего времени наблюдения за ребенком с первых суток поступления в стационар (в среднем 1 раз в 5–7 дней, при необходимости — ежедневно).

Статистический анализ данных выполнен с применением пакета Statistica 5.0. Группы обследованных новорожденных сравнивали между собой с использованием дисперсионного анализа (тест множественного сравнения средних ANOVA, с последующим сравнением групп по методу Манна–Уитни), внутри группы сравнение переменных производили знаково-ранговым методом Вилкоксона. Корреляционную зависимость вычисляли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R).

Под нашим наблюдением находились 120 новорожденных детей с гестационным возрастом (ГВ) от 25 до 42 недель, массой тела при рождении от 890 до 4630 г. Мальчиков — 78, девочек — 42. Новорожденные были разделены на основную группу — дети с асфиксией при рождении (90 ново-

рожденных) и контрольную группу (30 новорожденных), которая была представлена здоровыми доношенными детьми (15 детей), а также недоношенными детьми без поражения ЦНС (15 детей).

Взятие проб крови у детей контрольной группы осуществляли при проведении необходимых анализов в стационаре по показаниям (биохимические анализы, общий анализ крови).

В контрольной группе у новорожденных без поражения ЦНС не было выявлено достоверных различий исследуемых антигенов в зависимости от ГВ, а также времени определения (табл. 1).

Соответственно поставленной цели исследования, проводили разделение на группы с использованием результатов оценки тяжести состояния при рождении по шкале Апгар на первой минуте жизни, являющейся основным критерием оценки острой асфиксии при рождении.

Всего были сформированы две группы с учетом оценки по шкале Апгар на первой минуте жизни: 1-я группа с оценкой на первой минуте 1–4 балла; 2-я группа с оценкой на первой минуте 5–7 баллов (табл. 2).

В 1-ю группу вошли 74 новорожденных с ГВ от 26 до 42 недель и средней массой тела при рождении 2332 ± 350 г ($M \pm SD$) (интервал от 900 до 3600 г). Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила в среднем $2,6 \pm 0,8$ балла ($M \pm SD$) (интервал колебаний от 1 до 4 баллов), на пятой минуте — $5,14 \pm 0,6$ балла ($M \pm SD$) (интервал от 5 до 7 баллов). Мальчиков в группе было 49, девочек — 25.

Состояние детей этой группы при первичном осмотре в родильном доме расценено как тяжелое в 71 случае (95,9%) и в 3 (4,1%) случаях — как среднетяжелое. Тяжесть состояния при рождении была обусловлена неврологической симптоматикой, выраженными расстройствами дыхания и гемодинамики на фоне интранатальной гипоксии, морфофункциональной незрелости, внутриутробной гипотрофии I–II степени — 29 детей (39,2%) и III степени — 8 (10,8%).

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС III степени было выявлено у 28 новорожденных (37,8%), II степени — у 45 детей (60,8%), I степени — у одного ребенка (1,4%). На этапе родильного дома у детей этой группы синдром угнетения ЦНС имел место в 73 случаях (98,6%). 6 новорожденных (8,1%) находилось в коматозном состоянии (кома II степени — 3 ребенка и 3 — кома III степени); судорожный синдром диагностирован в 27 (36,5%) случаях; изменения на нейросонографии (НСГ) в этой группе характеризовались у 15 (20,3%) новорожденных сочетанными поражениями (внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) + перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)); ВЖК IV степени — у 2 детей (2,7%), III степени — у 8 (10,8%), II степени — у 4 (5,4%); ПВЛ диагностирована у 13 новорожденных (17,6%) и без изменений на НСГ наблюдались 32 (43,2%) ребенка. Летальность в данной группе составила 16,2% (12 новорожденных).

2-я группа представлена 16 новорожденными с ГВ от 27 до 42 недель, средней массой тела при рождении 2467 ± 360 г ($M \pm SD$) (в интервале от 1230 до 3970 г). Оценка по шкале Апгар на первой минуте у детей в этой группе составила в среднем $6,45 \pm 0,2$ балла, на пятой — $7,16 \pm 0,32$ балла (интервал от 6 до 8 баллов). Мальчиков — 10, девочек — 6. Состояние при рождении расценено как тяжелое у 10 детей (62,5%) и средней тяжести — у 6 (37,5%). Признаки гипоксически-ишемического поражения I–II степени представлены синдромом возбуждения ЦНС у 7 (23,3%) новорожденных, синдромом угнетения — у 10 (62,5%), признаками внутричерепной гипертензии —

Исследуемые факторы	Средние значения ($M \pm SD$)	Max-Min
S-100, мкг/л	$0,21 \pm 0,08$	0,18–0,3
BDNF, мкг/л	$2,5 \pm 1,7$	1,0–3,9
VEGF, мкг/л	$193,47 \pm 59,03$	122–400
ALCAM, мкг/л	$0,036 \pm 0,015$	0,018–0,06
DR5, мкг/л	$4,1 \pm 0,9$	1,2–8,67

Группы детей	Оценка по шкале Апгар на первой минуте, баллы	Количество детей	Средняя оценка по шкале Апгар, баллы ($M \pm SD$)	Средняя масса тела при рождении, г ($M \pm SD$)
1-я	1–4	74	$2,6 \pm 0,8$	2332 ± 350
2-я	5–7	16	$6,45 \pm 0,2$	2467 ± 360

у 5 (31,3%), судорожным синдромом — в 3 случаях (18,8%). Изменения при НСГ в данной группе были следующими: ПВЛ — у 2 (12,5%) детей, ВЖК II степени — у одного ребенка (6,3%). Летальность в этой группе составила 12,5% (2 ребенка).

Результаты и их обсуждение

При оценке сывороточной концентрации S-100 в зависимости от оценки по шкале Апгар на первой минуте максимальные значения антигена были отмечены независимо в 1-е сутки жизни у всех новорожденных. Однако у детей, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии (1–4 балла по шкале Апгар), в 1-е сутки показатели сывороточной концентрации белка S-100 были существенно выше нормативных значений (в 9–10 раз) и составляли в среднем $2,49 \pm 0,13$ мкг/л. У новорожденных с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 5–7 баллов отмечалось повышение концентрации белка S-100 в 2–3 раза и в среднем регистрировались значения $1,1 \pm 0,08$ мкг/л.

В дни дальнейшего наблюдения характер изменений концентрации был идентичен, но значения сывороточного уровня S-100 у новорожденных с тяжелой асфиксией при рождении были выше почти в 2 раза, чем у новорожденных с оценкой по шкале Апгар 5–7 баллов, что свидетельствует о более высокой проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) для S-100 при тяжелой асфиксии (табл. 3).

Значительное нарастание уровня S-100 в 1–3 сутки жизни свидетельствует о начавшихся деструктивных процессах в мозговой ткани и является ранним маркером ее повреждения.

Корреляционный анализ в выделенных группах новорожденных детей выявил выраженную обратную зависимость сывороточного уровня S-100 в сыворотке крови новорожденных от тяжести асфиксии при рождении, характеризующейся оценкой по шкале Апгар на первой минуте: чем ниже была оценка по шкале Апгар, тем выше был сывороточный уровень белка S-100. Сильные корреляционные связи ($R > 0,6$; $p\text{-level} < 0,05$) определялись в группе с оценкой по шкале Апгар 1–4 балла на первой минуте в течение 14 суток жизни, а в группе с оценкой 5–7 баллов на первой минуте — в 1-е

Таблица 3

Динамика уровня белка S-100 в сыворотке крови детей в зависимости от тяжести состояния при рождении (оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни)

Сроки исследования	S-100, мкг/л		
	1-я группа (оценка по шкале Апгар 0–4 балла)	2-я группа (оценка по шкале Апгар 5–7 баллов)	Контрольная группа
1-е сутки	2,49 ± 0,8*, **	1,14 ± 0,27*, **	0,21 ± 0,08
3-и сутки	1,87 ± 0,54*, **	0,89 ± 0,16*, **	0,20 ± 0,02
7-е сутки	1,39 ± 0,27*, **	0,76 ± 0,37*, **	0,19 ± 0,05
14-е сутки	0,86 ± 0,43*, **	0,48 ± 0,08*, **	0,23 ± 0,05
21-е сутки	0,42 ± 0,11	0,31 ± 0,09	0,18 ± 0,06

Примечание. * Достоверность различий между показателями исследуемых групп с контролем ($p < 0,01$) по методу Манна–Уитни; ** достоверность различий показателей исследуемых групп ($p < 0,01$) по методу Вилкоксона.

Таблица 4

Динамика средних значений сывороточной концентрации BDNF в зависимости от оценки по шкале Апгар на первой минуте

Группы детей	BDNF, мкг/л	
	1-я проба	2-я проба
1-я (оценка по шкале Апгар 0–4 балла)	5,6 ± 1,7*	4,2 ± 0,9*
2-я (оценка по шкале Апгар 5–7 баллов)	6,27 ± 1,09*, **	3,14 ± 0,6*, **
Контрольная	2,5 ± 1,7	3,3 ± 1,05

Примечание. * Достоверно отличие от нормы ($p < 0,01$) по методу Манна–Уитни; ** достоверно отличие между 1-й и 2-й пробами ($p < 0,01$) по методу Вилкоксона.

Таблица 5

Концентрация VEGF в сыворотке крови у новорожденных обследуемых групп

Группы детей	VEGF, мкг/л		
	1-я проба	2-я проба	3-я проба
1-я (оценка по шкале Апгар 1–4 балла)	122,63 ± 115,44*, **	169,148 ± 135,67*	177,362 ± 150,67**
2-я (оценка по шкале Апгар 5–7 баллов)	195,31 ± 163,26*	337,424 ± 154,11	361,125 ± 187,17*
Контрольная	193,467 ± 59,035	218,128 ± 62,34	200,125 ± 49,73

Примечание. * Достоверно различаются соответствующие пробы ($p < 0,001$) по методу Вилкоксона; ** достоверно различаются соответствующие пробы ($p < 0,001$) по методу Вилкоксона; выделено жирным шрифтом — достоверное различие между результатами групп (острая и умеренная асфиксия) по методу Манна–Уитни ($p < 0,01$); достоверных различий по сравнению с контрольной группой выявлено не было по методу Манна–Уитни.

и 3-и сутки жизни. Это объясняется тем, что в группе новорожденных детей с выраженной асфиксией при рождении концентрация белка S-100 в сыворотке крови была достоверно выше в течение всего периода наблюдения ($p < 0,01$).

Было проведено сравнение средних значений сывороточной концентрации BDNF в зависимости от тяжести асфиксии при рождении. Значения средних показателей сывороточной концентрации BDNF у новорожденных с острой тяжелой асфиксией в 1-е сутки жизни были несколько ниже, чем в группе с умеренной асфиксией и равны соответственно $5,6 \pm 1,7$ и $6,27 \pm 1,09$ мкг/л, но по сравнению с нормой увеличивались

более чем в 2 раза ($p < 0,01$). Средние показатели 2-й пробы (на 3–5 сутки жизни) снижались и были равны $4,2 \pm 0,9$ и $3,14 \pm 0,6$ мкг/л соответственно. Достоверные различия в данных 1-й и 2-й проб отмечены у новорожденных в группе с оценкой по шкале Апгар 5–7 баллов ($p < 0,01$) (табл. 4).

Дети, испытывавшие хроническую внутриутробную гипоксию и острую асфиксию в родах, с морфофункциональной незрелостью и с меньшим ГВ имеют самое низкое содержание нейротрофического фактора головного мозга, обладающего протективным действием на нервные клетки, не способны адекватно перенести тяжелый гипоксический стресс. Напротив, у новорожденных с повышенным в 2–3 раза сывороточным содержанием BDNF в первые сутки даже при перенесенной тяжелой гипоксии-ишемии мозга в дальнейшем не формируются структурные изменения ЦНС.

На основе полученных значений сывороточной концентрации васкулоэндотелиального фактора прослеживалась обратная зависимость степени тяжести состояния от величины исследуемого цитокина. При сравнении концентрации VEGF у новорожденных с острой тяжелой и умеренной асфиксией по методу Манна–Уитни были выявлены различия во всех пробах, концентрация антигена у новорожденных с умеренной асфиксией была достоверно выше, чем при тяжелой асфиксии ($p < 0,01$). Выявлены различия в концентрации внутри групп (по методу Вилкоксона). В группе новорожденных с оценкой по шкале Апгар 0–4 балла достоверно ($p < 0,05$) отличались показатели 1-й и 2-й и 1-й и 3-й проб. У новорожденных с умеренной асфиксией при рождении различия в концентрации антигена выявлены между 1-й и 3-й пробами.

Выявленные изменения в концентрации VEGF у новорожденных позволяют сделать вывод о том, что при умеренной асфиксии, когда повреждения мозга еще не успели сформироваться или они носят незначительный характер, наблюдаются чрезвычайно важный феномен в виде активации механизмов клеточного восстановления и индукция синтеза такого необходимого фактора защиты, как VEGF (табл. 5).

Также проводили сравнение уровня ALCAM в зависимости от состояния новорожденных при рождении в соответствии с оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни. Максимальные показатели концентрации антигена отмечались в первые 48 ч жизни у всех обследованных новорожденных. Однако у детей с тяжелой острой асфиксией в родах концентрация в 1-й пробе была выше в 1,72 раза ($4,24 \pm 3,48$ мкг/л), чем у новорожденных с оценкой по шкале Апгар 5–7 баллов ($2,46 \pm 1,34$ мкг/л); к 5–7 дню жизни концентрация ALCAM снижалась, составляя в группе с оценкой по шкале Апгар 1–4 балла $2,67 \pm 2,02$ мкг/л, а у новорожденных с оценкой 5–7 баллов — $1,73 \pm 1,09$ мкг/л.

Ко 2-й неделе жизни уровень ALCAM в сыворотке крови составлял соответственно $1,32 \pm 0,64$ и $0,46 \pm 0,52$ мкг/л. Все данные достоверно отличались от контрольных значений при сравнении по методу Манна–Уитни. Значения концентрации ALCAM в группе с оценкой по шкале Апгар 1–4 балла также отличались от показателей концентрации в группе с оценкой 5–7 баллов. При сравнении по методу Вилкоксона в 1-й группе были выявлены различия между значениями концентрации ALCAM между 1-й и 2-й пробами; 1-й и 3-й; 1-й и 3-й пробами. Во 2-й группе различия между значениями были выявлены между показателями 1-й и 3-й проб. Снижение концентрации ALCAM по сравнению с исходными уровнями ко 2-й неделе жизни в 1-й группе было в 3,21 раза, во 2-й —

Таблица 6

Изменение средних значений сывороточной концентрации ALCAM у новорожденных в зависимости от степени асфиксии при рождении (оценка по шкале Апгар на первой минуте)

ALCAM, мкг/л		Группы детей	
		1-я (оценка по шкале Апгар 0–4 балла)	1-я (оценка по шкале Апгар 5–7 баллов)
1-я проба	M ± SD	4,24 ± 3,48*, **	2,46 ± 1,34*
	min-max	0,92–9,0	0,19–4,33
2-я проба	M ± SD	2,67 ± 2,02*	1,73 ± 1,09*
	min-max	0,56–4,8	0,1–2,9
3-я проба	M ± SD	1,32 ± 0,64*, **	0,46 ± 0,52*
	min-max	0,32–1,93	0,04–1,2

Примечание. * Достоверность различий показателей от контрольной группы по методу Манна–Уитни ($p < 0,01$); ** достоверные различия показателей от 2-й группы по методу Манна–Уитни ($p < 0,01$).

в 5,35 раза (табл. 6). Обратная корреляционная зависимость с оценкой по Апгар на первой минуте жизни выявлена во всех группах.

Развитие гипоксии мозга запускает патобиохимические реакции, которые протекают во всех основных клеточных пулах нервной ткани и вызывают нейрональные нарушения, астроцитоз, микроглиальную активацию, а также комбинированные с ними изменения нейтрофилов, макрофагов, эндотелиальных клеток. Уже через 6–8 ч после развития ишемии появляются реактивные изменения нейтрофилов в микроциркуляторном русле, которые вызваны активацией микроглии и резким повышением синтеза противовоспалительных факторов, МКА. Характерным признаком в этом временном промежутке являются адгезия нейтрофилов к эндотелию мелких сосудов, проникновение их через ГЭБ и инфильтрация ими ишемизированной ткани мозга. Изменения уровня МКА (ALCAM) в сыворотке крови варьируют в зависимости от особенностей течения постгипоксических процессов в тканях.

При изучении динамики уровня ALCAM в сыворотке крови у новорожденных с гипоксическим поражением ЦНС мы выявили, что пик уровня исследуемого антигена отмечался в первые 48 ч жизни, когда на клеточном уровне отмечаются активное формирование цитотоксического отека, максимальная активность микроглии и миграция полиморфноядерных лейкоцитов. Эти изменения происходят на фоне нарушения проницаемости ГЭБ и усугубления изменений реологических свойств крови. В этой стадии активная адгезия лейкоцитов играет важную роль в реперфузионном повреждении мозга. Адгезированные к эндотелию лейкоциты медленно проникают через эндотелиальную стенку. Затем, к 5–7 суткам жизни, лейкоцитарная миграция уменьшается у всех новорожденных с гипоксическим поражением головного мозга.

При исследовании сывороточной концентрации маркера апоптоза DR5 у обследованных детей наблюдалась прямая зависимость показателей проапоптотического фактора от тяжести состояния, т.е. чем тяжелее перенесенная асфиксия в родах, тем выше сывороточный уровень DR5. В группе с тяжелой острой асфиксией концентрация составила $51,4 \pm 8,3$ мкг/л, а в группе с умеренной асфиксией — $27,8 \pm 11,1$ мкг/л. Выявленные значения достоверно отличались от контрольных значений ($p < 0,001$).

Исследование уровня маркера апоптоза DR5 в сыворотке крови у новорожденных детей с острой асфиксией подтверди-

ВОССТАНАВЛИВАЕТ НОРМАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА

Если ребенок
не развивается –

Кортексин
придет
на помощь!



Регистрационный номер: N 003190/09

Телефон горячей линии 8-800-333-43-76
(звонок по России бесплатный)

www.geropharm.ru

лю значимость процессов «запрограммированной клеточной смерти» в патогенезе постгипоксических изменений в тканях мозга. Было выявлено повышение исследуемого антигена у всех новорожденных. Особенно значимыми были изменения концентрации маркера DR5 у детей со структурными изменениями головного мозга, что подтверждает влияние процессов апоптоза на «доформирование» очагов поражения головного мозга.

Таким образом, при выявлении зависимости концентрации исследуемых факторов от состояния при рождении (оценка по Апгар на первой минуте жизни) было установлено, что у новорожденных с острой тяжелой асфиксией в 1-е сутки жизни уровни S-100, DR5 и ALCAM — деструктивных факторов — в сыворотке крови были достоверно выше, чем у детей с оценкой по шкале Апгар 5–7 баллов, а концентрация трофических факторов BDNF и VEGF была выше у детей с умеренной асфиксией в родах.

В остром периоде реабилитации новорожденных детей с тяжелой асфиксией необходимость стимулирующей ноотропной терапии остается спорным вопросом уже много лет. И тем не менее существует ряд моментов, когда необходимо быстрее стабилизировать состояние ребенка, нормализовать функции нервной системы, что также дает возможность улучшить соматический статус. Поэтому важно как можно раньше начать применение ноотропных препаратов короткого курса у новорожденных с клинической картиной угнетения функций ЦНС в остром периоде.

Мы имеем многолетний опыт коррекции неврологического статуса в раннем неонатальном периоде у детей, испытавших острую тяжелую асфиксию, с помощью препарата Кортексин®. Мы применяли препарат в среднем с 7–9 суток жизни новорожденных, в дозе 0,5–1,0 мг/кг 1 раз в сутки внутримышечно, утром. Продолжительность курса лечения составляла 10 дней.

Назначение Кортексина в ранние сроки приводило к хорошей компенсации имеющихся изменений у пациентов. Нами отмечено восстановление двигательной активности у детей, улучшение функций сосания и глотания, улучшение мышечного тонуса, стабилизация соматического статуса. Важно отметить, что ни у одного пациента не было отмечено каких-либо побочных эффектов при применении препарата.

Заключение

Полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что тяжесть асфиксии в родах — индуктор нарушения баланса в процессе реализации защитных и репаративных механизмов при гипоксии мозга.

Наиболее актуальной проблемой при динамическом наблюдении новорожденных детей в неонатальном периоде, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию и острую асфиксию в родах, является синдром угнетения ЦНС, обусловленный гипоксическим поражением.

Необходимо комплексное обследование каждого ребенка. Перед назначением реабилитационных мероприятий важна оценка данных внутриутробного развития, родов, особенности течения неонатального периода, консультация врачей-специалистов, проведение НСГ, ЭЭГ, ДГ.

Несмотря на имеющиеся морфологические структурные изменения, детям, перенесшим гипоксическое поражение головного мозга, необходимо раннее назначение ноотропной терапии, в частности препарата Кортексин®, что позволяет во многом сокращать сроки нахождения детей в стационаре и периоды дальнейшей реабилитации. ■

Литература

1. Browder T., Folkman J., Pirie-Shepherd S. The haemostatic system as a regulator of angiogenesis // J. Biol. Chem. 2000; 275: 1521–1524.
2. Brummendorf T., Rathjen F. G. Cell-adhesion molecules. 1. Immunoglobulin superfamily // J. Introduction protein profile. 1995; 1 (9): 951–10–58.
3. Thorngren-Jernbeck K., Alling C., Herbst A., Amer-Wahlin I., Marsal K. S100 protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy // Pediatr. Res. 2004 Mar; 55 (3): 406–412.
4. Volpe J. J. Neurology of the Newborn. Philadelphia, PA: Saunders, 1995.
5. Петрухин А. С. Неврология детского возраста. М.: Медицина, 2004. 784 с.
6. Володин Н. Н., Медведев М. И., Розаткин С. О. Перинатальная энцефалопатия и ее последствия — дискуссионные вопросы семиотики и терапии // Российский педиатрический журнал. 2001; 1: 4–8.
7. Самсыгина Г. А. Гипоксические поражения центральной нервной системы у новорожденных детей: клиника, диагностика, лечение // Педиатрия. 1996; 5: 74–77.
8. Сахарова Е. С., Кешишян Е. С., Алямовская Г. А. Особенности психомоторного развития недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1000 г // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2002; 4: 20–23.
9. Голосная Г. С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных // Педиатрия. 2005; 3: 30–35.
10. Голосная Г. С. Показатели васкулопатии при гипоксических поражениях головного мозга у новорожденных // Вестник РГМУ. 2005; 5 (44): 42–46.
11. Голосная Г. С., Петрухин А. С., Терентьев А. А. и др. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных // Педиатрия. 2010; 89 (1): 20–25.
12. Гомазков О. А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. М.: Икар, 2013. 144 с.
13. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
14. Дегтярева М. Г. Динамический контроль функционального состояния ЦНС у детей с перинатальными постгипоксическими поражениями головного мозга на первом году жизни. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2002.
15. Маркеевич К. А. Прогностическое значение белка S-100 при гипоксических поражениях мозга в неонатальном периоде. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2005.
16. Park E. S., Park C. L., Choi K. S., Choi I. H., Shin J. S. Over-expression of S100 B protein in children with cerebral palsy or delayed development // Brain Dev. 2004; 26 (3): 190–196.
17. Gazzolo D., Vinesi P., Bartocci M., Geloso M. C., Bonacci W., Serra G., Haglid K. G., Michetti F. Elevated S100 blood level as an early indicator of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Correlation with cerebral Doppler velocimetry // J. Neurol. Sci. 1999, Nov 15; 170 (1): 32–35.
18. Distefano G., Curreri R., Betta P., Isaja M. T., Romeo M. G., Amato M. Serial protein S-100 serum levels in preterm babies with perinatal asphyxia and periventricular white matter lesions // Am. J. Perinatol. 2002, Aug; 19 (6): 317–322.
19. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. Int. J. Biochem // Cell Biol. 2001; 33: 637–668.
20. Endres M., Fan G., Hirt L., Jaenisch R. Stroke damage in mice after knocking the neutrophin-4 gene into the brain-derived neurotrophic factor locus // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2003; 23 (2): 150–153.
21. Gustafsson E. Brain-derived neurotrophic factor in cerebral ischemia: a quantitative study on surviving and newly formed neurons. Doctoral dissertation, Lund University, Section of Restorative Neurology, 2002.
22. Hava M. G., Kashtuzki I., Hallak M., Sorokin Y., Huleihel M. Neurotrophins and development // FENS. 2004; 2: p. 18–21.
23. Husson I., Rangon C. M., Lelievre V., Bemelmans A. P., Sachs P., Mallet J., Kosofsky B. E., Gressens P. BDNF-induced white matter neuroprotection and stage-dependent neuronal survival following a neonatal excitotoxic challenge // Cereb. Cortex. 2005 Mar; 15 (3): 250–261.
24. Josko J. Cerebral angiogenesis and expression of VEGF after subarachnoid hemorrhage (SAH) in rats // Brain Res. 2003; 98 (2): 58–69.
25. La Manna J. C., Kuo N. T., Lust W. D. Hypoxia-induced brain angiogenesis — Signals and consequences // J. Oxygen transport to tissue XX. 1998; 454: 287–293.

За остальным списком литературы обращайтесь в редакцию.

Антигомтоксическая терапия состояний беспокойства у детей в сочетании с лихорадкой и без нее — результаты исследования

Д-р Р. Готтвальд¹

М. Вайзер

AMS, Бюль

Резюме. В рамках исследования изучались терапевтическая эффективность и переносимость комплексного гомеопатического препарата. В исследовании участвовали дети различного возраста, у которых были диагностированы состояния беспокойства в сочетании с лихорадкой или без нее. Основными заболеваниями были первичные инфекции, особенно верхних дыхательных путей, общее беспокойство, боли при прорезывании зубов и боли в области живота.

Ключевые слова: дети, нервозность, проблемы с засыпанием, беспокойство, комплексный гомеопатический препарат.

Abstract. The study focused on therapeutic efficiency and tolerance of complex homeopathic preparation. The study included children of different ages with the diagnose of anxiety combined with fever or without it. Among main diseases were primary infections, mainly, upper airway infections, general anxiety, pain in teeth eruption and stomachache.

Keywords: children, irritability, sleep problems, anxiety, complex homeopathic preparation.

При состоянии беспокойства, нервозности, проблемах с засыпанием и сном и ухудшении общего самочувствия у детей в большинстве случаев используются нестероидные противовоспалительные средства, в том числе ацетилсалициловая кислота, парацетамол, необходимость назначения которых ставится под сомнение рядом авторов [1] ввиду их побочных эффектов. Кроме того, нужно осознавать и тот факт, что лихорадка за счет стимуляции иммунной системы может поддерживать целый ряд важных функций в организме [2]. Нужно учитывать и фактор влияния родителей, которые, стремясь быстрее сбить температуру у ребенка, дают ему большое количество подобных лекарственных средств [3].

Основная цель назначения, например, парацетамола как жаропонижающего средства и анальгетика заключается в симптоматическом лечении, быстрой редукции симптоматики вызванных инфекцион-

Компоненты препарата Вибуркол и их краткая характеристика/симптоматика	
Компонент	Характеристика/симптоматика
<i>Chamomilla D1</i>	Воспаления органов дыхания. Боли при прорезывании зубов. Воспаления и спазмы органов пищеварения. Сильные боли. Повышенная возбудимость, депрессии
<i>Belladonna D2</i>	Сопровождающиеся гипертермией воспаления миндалин, органов дыхания, пищеварительного тракта, мочеполовой системы, мозговых оболочек, кожи и суставов
<i>Dulcamara D4</i>	Инфекции в сочетании с лихорадкой. Воспаления органов дыхания, пищеварительного тракта, мочеполовой системы, кожи и суставов, вызванные холодом и сыростью
<i>Plantago major D3</i>	Головные боли. Недержание мочи, диарея. Кожные высыпания
<i>Pulsatilla D2</i>	Воспаления дыхательных путей и склонность к простудным заболеваниям. Воспаления и расстройства пищеварительного тракта. Воспаления мочевого пузыря. Отит. Корь, свинка, головные боли. Бессонница, нервные расстройства. Психические расстройства, депрессии
<i>Calcium carbonicum</i>	Нарушения кальциевого метаболизма
<i>Hahnemanni D8</i>	Хронические воспаления кожи и слизистых

ным заболеванием ухудшений самочувствия и возвращения больного ребенка к нормальной жизни [4]. Учитывая возможный риск побочных инфекций и ослабление функций иммунной системы, возникает необходимость и в других препаратах, обладающих сходным действием, но не имеющих упомянутых выше побочных эффектов.

Длительное время выпускается комплексный гомеопатический препарат Вибуркол в виде ректальных суппозиторий, основными показаниями к применению которого являются банальные инфекции и состояния беспокойства в сочетании с лихорадкой или без нее (табл. 1). Как было доказано в ходе предыдущих исследований [5], препарат Вибуркол

¹ Контактная информация:
rainer.gottwald@gmx.net

Таблица 2

Распределение пациентов согласно симптоматике (наличию или отсутствию лихорадки при состояниях возбуждения) и по клиническим диагнозам

Группы диагнозов	Основная симптоматика				Все пациенты	
	Беспокойство в сочетании с лихорадкой		Беспокойство без лихорадки			
	%	N	%	N	%	N
Инфекции	86,9	119	13	24	44,5	143
Боли при прорезывании зубов	8,0	11	22,3	41	16,2	52
Общие состояния беспокойства	2,9	4	34,2	63	20,9	67
Боли в животе	0,7	1	17,4	32	10,3	33
Прочее	1,5	2	13,0	24	8,1	26
Всего	100,0	137	100,0	184	100,0	321

Таблица 3

Степень тяжести, вид и продолжительность заболевания перед началом терапии, стратифицирование по основной симптоматике (суммарные значения менее 100% — свидетельство отсутствия соответствующих данных по ряду случаев)

Критерии		Основная симптоматика			
		С лихорадкой		Без лихорадки	
		%	N	%	N
Степень тяжести заболевания	Легкая	19	26	24,5	45
	Средняя	66,4	91	57,6	106
	Тяжелая	9,5	13	16,3	30
Течение заболевания	Острое	87,6	120	54,9	101
	Хроническое	4,4	6	15,8	29
	Рецидивирующее	1,5	2	11,4	21
Продолжительность заболевания	1–3 суток	70,8	97	41,3	76
	4–7 суток	20,4	28	19,6	36
	1–2 недели	3,6	5	25,5	47
	Более 2 недель	0,7	1	6,0	11

может эффективно применяться при инфекционных заболеваниях, нервном возбуждении и болевом синдроме. В рамках проведенного в 1999 г. исследования изучалась эффективность и переносимость препарата Вибуркол в терапии состояний беспокойства в сочетании с лихорадкой или без нее.

Методы исследования

Учитывая цели настоящего исследования, для врачей не ставилось никаких ограничений по проведению диагностики и терапии, а также по видам и продолжительности диагностических мероприятий. Но общая продолжительность проводимой терапии была ограничена 4 неделями. Данные о пациентах и проводимой терапии собирались в специальных анкетах в ходе первого и заключительного обследования, а также в ходе одного

или двух факультативных промежуточных исследований. Фиксировались демографические данные, основные заболевания, данные по дозировке препарата Вибуркол, наличие сопутствующей медикаментозной или немедикаментозной терапии, а также возможные сопутствующие заболевания.

Оценка терапевтической эффективности основывалась на следующих параметрах:

- изменение степени выраженности трех основных клинических симптомов, выбравшихся врачом индивидуально в каждом конкретном случае (шкала: 1 = без изменений, 2 = слабые изменения, 3 = средние изменения, 4 = сильные изменения, 5 = очень сильные изменения);
- время первого улучшения симптоматики;
- общая оценка результатов проведенной терапии (шкала: отлично, хоро-

шо, удовлетворительно, безуспешно, ухудшение).

Для определения переносимости препарата Вибуркол фиксировались следующие показатели:

- нежелательные побочные эффекты терапии;
- общая оценка переносимости (шкала: отлично, хорошо, удовлетворительно, плохо);
- готовность и согласие пациента принимать данный препарат (шкала: отлично, хорошо, удовлетворительно, плохо).

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи эксплоративной методики с абсолютными и относительными частотными показателями, а также соответствующими 95%-ми интервалами конфиденциальности. Настоящее исследование проведено в полном соответствии с принципами «Рекомендаций по планиро-

ванию, проведению и оценке клинических исследований» (Bundesanzeiger, № 229 от 04.12.1998).

Результаты исследования

Пациенты

В настоящем исследовании препарата Вибуркол участвовал 321 ребенок, наблюдавшийся у 36 педиатров. Анализ демографических показателей показывает, что преимущественно это были дети младшего возраста. Средний возраст пациентов — 1,3 года, минимальный — 11 суток, максимальный — 12 лет. Пол: 52% — девочки, 45% — мальчики, в 3% случаев пол указан не был. До постановки клинического диагноза пациенты распределялись по двум группам: группу А составляли пациенты с состояниями беспокойства в сочетании с лихорадкой, группу В — с состояниями беспокойства без лихорадки. Диагностика показала, что в группе А у 87% пациентов отмечались инфекционные заболевания, у 8% — боли при прорезывании зубов, сопровождавшиеся гипертермией. В группе В в большинстве случаев (34%) было диагностировано общее состояние беспокойства, в 22% случаев — боли при прорезывании зубов, в 17% случаев — боли в области живота, а в 13% — инфекционные заболевания и прочие причины (табл. 2).

Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями, диагностированными в ходе данного исследования, были инфекции дыхательных путей, гриппозные инфекции, отит, энтерит и инфекции мочевыводящих путей. При общем состоянии беспокойства отмечались нарушения засыпания и сна в сочетании с криками по ночам. Кроме того, беспокойство могло быть одним из симптомов кожных заболеваний (например, атопического дерматита, экзем, экзантем и т. п.).

Для характеристики рассматриваемых заболеваний и в качестве параметра оценки терапевтического эффекта препарата Вибуркол врачи при первом обследовании до начала терапии выбирали для каждого пациента три индивидуальных ведущих клинических симптома. В итоге наиболее частыми симптомами стали: бессонница (27%), болевой синдром (19%), лихорадка (14%), беспокойство (12%), крики/приступы криков (7%), потливость (7%), отказ от приема пищи/питья (4%), расстройства пищеварения (3%), нарушения дыхания (2%), кашель (1%), зуд (1%),

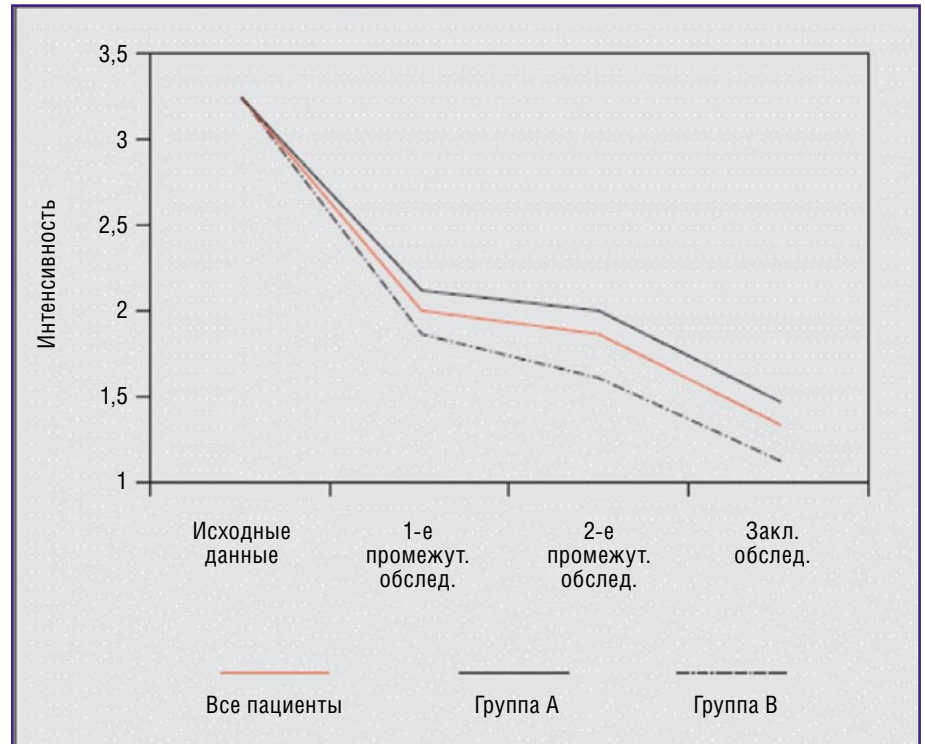


Рис. 1. Характер средней интенсивности ведущих клинических симптомов (все симптомы, среднее арифметическое, стратифицировано по всей популяции пациентов, группы А и В). Шкала интенсивности: 1 = отсутствие симптомов, 2 = незначительные симптомы, 3 = симптомы средней степени тяжести, 4 = сильные симптомы

ринит (1%), гипертермия (1%) и прочее (2%).

Перед началом терапии была проведена общая оценка степени тяжести, вида и продолжительности заболевания. В обеих группах наиболее распространенными оказались средняя степень тяжести (А = 66%, В = 58%) и острый характер течения заболевания (А = 88%, В = 55%). Продолжительность заболевания в группе А составила в большинстве случаев (71%) 1–3 суток. В группе В эта продолжительность также была самой распространенной, но составила лишь 41%, продолжительность заболевания в 4–7 суток была зафиксирована в 20% случаев, 1–2 недели — в 26% случаев (табл. 3).

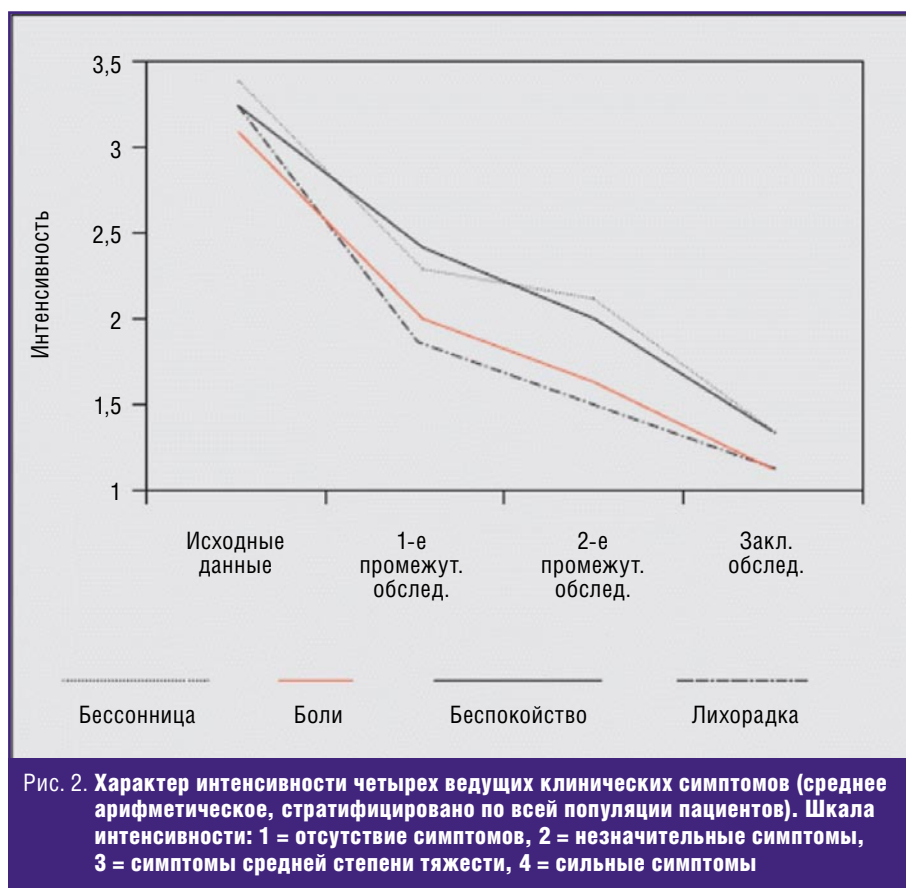
Терапия

В начале терапии в группе А 46% пациентов была назначена рекомендованная производителем дозировка (1–3 свечи в сутки), а еще 12% пациентов — рекомендованная дозировка для острых состояний (несколько раз в сутки по 1 свече). В 42% случаев использовалось сочетание этих двух видов дозировки. Дозировка в группе В (состояния беспокойства без сопутствующей лихорадки) составила: рекомендованная регулярная — 66% случаев, рекомендованная для острых состо-

яний — 11% случаев, сочетание двух видов дозировки — 23% случаев.

При использовании регулярной дозировки врачи чаще всего (46% пациентов) назначали препарат Вибуркол 2 раза в сутки по 1 свече, 1 раз в сутки по 1 свече — 22%, 3 раза в сутки по 1 свече — 27%, прочие виды дозировки — 5%. Средняя продолжительность терапии составила 19 суток (медиана — 16 суток). При первом промежуточном обследовании (медиана — 6 суток) у 49% пациентов группы А дозировка была изменена. В 92% случаев она была сокращена, в 8% случаев — увеличена. В группе В дозировка была изменена у 36% пациентов (уменьшена в 86% случаев, увеличена в 14% случаев).

Сопутствующие заболевания перед началом исследования были выявлены у 12% пациентов. При этом чаще всего речь шла о кожных заболеваниях, инфекциях и заболеваниях пищеварительного тракта. В ходе исследования были выявлены существенные различия между группами пациентов, касающиеся назначения дополнительной терапии. В группе А никаких дополнительных (медикаментозных и немедикаментозных) видов лечения не назначалось в 26% случаев, а в группе В — в 66% случаев. Но эти различия относились лишь к самому первому этапу терапии.



Уже при первом промежуточном обследовании количество случаев монотерапии в группе А составило 74% (в группе В — 80%). В качестве дополнительных медикаментозных средств в группе А чаще всего назначались муколитики и ринологические препараты. В связи с широким спектром заболеваний в группе В нельзя было выделить наиболее часто используемые сопутствующие лекарственные средства.

Терапевтический эффект

Терапевтический эффект фиксировался на основании изменения пара-

метров ведущих клинических симптомов, выбранных индивидуально каждым врачом. При этом степень выраженности симптомов сократилась в среднем по общей популяции пациентов с 3,2 балла до 1,3 балла к концу курса терапии (среднее арифметическое, шкала оценки от 1 до 5 приведена выше, симптомы оценивались в сумме).

Редукция симптоматики в обеих группах испытуемых (А и В) была выражена приблизительно одинаково, хотя в группе А уменьшение интенсивно-

сти ведущих клинических симптомов проходило несколько быстрее (рис. 1). При анализе четырех наиболее распространенных симптомов очевидно, что быстрее всего снижалась интенсивность лихорадки как ведущего симптома (разница между исходными и конечными показателями — 2,3 балла), болевого синдрома (разница — 2,1 балла), бессонницы и беспокойства (разница в обоих случаях составила 1,9 балла) (рис. 2).

Далее терапевтический эффект препарата Вибуркол оценивался по времени первого улучшения общей симптоматики заболевания. В табл. 4 показано, что в течение первой недели курса терапии улучшение у пациентов группы А наступило в 88% случаев, а в группе В (беспокойство без сопутствующей лихорадки) — в 71% случаев.

Общая оценка педиатрами эффективности проведенного лечения показывает, что в обеих группах более чем в 90% случаев были получены хорошие и отличные результаты. При этом назначение сопутствующей терапии (медикаментозной и немедикаментозной) не оказывало существенного влияния на итоговый результат лечения.

Оценка случаев монотерапии препаратом Вибуркол более чем в 90% случаев дала хорошие и отличные результаты (табл. 5).

Переносимость

Переносимость препарата Вибуркол в подавляющем большинстве случаев была оценена положительно. Для общего коллектива пациентов, участвовавших в исследовании, эти показатели составили: «отлично» — 92% случаев, «хорошо» — 7% случаев. В одном из 321 случая назначения препарата Вибуркол его переносимость была оценена как плохая.

Время первого улучшения симптоматики заболевания						Таблица 4
Время	Общая симптоматика				Все пациенты	
	С лихорадкой		Без лихорадки			
	%	N	%	N	%	N
После первого применения	5,8	8	14,7	27	10,9	35
После 1 дня	11,7	16	8,2	15	9,7	31
Через 2 дня	20,4	28	11,4	21	15,3	49
Через 3 дня	24,8	34	16,8	31	20,2	65
Через 4–7 суток	25,5	35	20,7	38	22,7	73
Через более чем 1 неделю	5,1	7	20,1	37	13,7	44
Без улучшения	1,5	2	0,5	1	0,9	3
Терапия прервана	4,4	6	6,0	11	5,3	17
Нет данных	0,7	1	1,6	3	1,2	4
Всего	100,0	137	100,0	184	100,0	321

Вибуркол®

- Эффективное средство для симптоматического лечения детских острых инфекций, сопровождаемых психомоторным возбуждением
- Безопасная и щадящая альтернатива лечению обычными препаратами
- Быстро купирует интенсивность симптомов возбуждения у младенцев и детей
- Вибуркол безопасен и хорошо переносится
- Вибуркол не имеет известных побочных эффектов



Таблица 5

Общая оценка результатов терапии

Оценка	Основная симптоматика				Сопутствующая терапия				Все пациенты	
	С лихорадкой		Без лихорадки		Да		Нет			
	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
Отлично	62,0	85	44,0	81	50,9	83	52,5	83	51,7	166
Хорошо	29,9	41	46,7	86	40,5	66	38,6	61	39,6	127
Удовлетворительно	2,2	3	2,2	4	2,5	4	1,9	3	2,2	7
Безуспешно	1,5	2	4,9	9	1,2	2	5,7	9	3,4	11
Ухудшение	0,7	1	1,1	2	1,8	3	0,0	0	0,9	3
Нет данных	3,6	5	1,1	2	3,1	5	1,3	2	2,2	7
Всего	100,0	137	100,0	184	100,0	163	100,0	158	100,0	321

В данном случае при наличии основного аллергического заболевания (подтвержденная аллергия на коровье молоко) наблюдались кишечные колики в сочетании с рвотой. Учитывая, что параллельно пациент принимал и другие лекарственные препараты (препарат Сим-биофлор 1 и 2 в течение двух недель до начала исследования, а также Панкреаплекс и Carbo vegetabilis в течение исследования), отнести наблюдавшиеся побочные эффекты на счет только препарата Вибуркол не представляется возможным. Причиной еще одного случая побочных эффектов (пупочные колики в сочетании с беспокойством при лечении инфекционного заболевания верхних дыхательных путей) стала передозировка препарата в связи с отсутствием взаимодействия «пациент–врач». Готовность пациентов к данному виду терапии была оценена врачами в 95% случаев как отличная и хорошая. И лишь в 0,3% случаев восприятие терапии было плохим.

Обсуждение

В рамках данного исследования изучался спектр применения комплексного гомеопатического препарата Вибуркол, а также его терапевтическая эффективность и переносимость. Согласно показаниям к применению, все пациенты (как правило, дети младшего возраста) были разделены на группы А и В (соответственно состоянию беспокойства в сочетании с лихорадкой и без нее). Наиболее распространенным клиническим диагнозом были инфекционные заболевания (особенно дыхательных путей), общие состояния беспокойства, боли при прорезывании зубов и боли в области живота. Очень часто при данных состояниях назначаются анальгетики и жаропонижающие средства, например, парацетамол, зачастую — по желанию родителей [6]. Так как отношение врачей

к подобной терапии достаточно противоречиво (широкий спектр побочных эффектов, иммуномодулирующее значение гипертермии), возникает логичный вопрос о наличии терапевтической альтернативы. В качестве оптимальной в подобных случаях можно было бы рассматривать симптоматическую терапию с легким седативным эффектом, особенно в случаях, когда каузальная терапия заболевания не представляется возможной [7]. Одно из сравнительных исследований, проведенных в последнее время, показало, что гомеопатические лекарственные средства при отите у детей могут быстрее купировать симптоматику заболевания, чем традиционные аллопатические препараты [8].

Большинство из рассмотренных в ходе исследования случаев основной симптоматики (состояния беспокойства в сочетании с лихорадкой или без нее) характеризовались средней степенью тяжести и острым течением заболевания. Средняя продолжительность заболевания до начала терапии также была незначительной (менее 3 суток). Наиболее типичными клиническими симптомами, выбираемыми врачами для оценки эффективности терапии, были бессонница, болевой синдром, лихорадка и беспокойство. В ходе исследования в обеих группах было отмечено статистически достоверное улучшение основных симптомов заболеваний.

При этом средние показатели сократились с 3,2 балла до 1,3 балла (по шкале от 1 до 5).

Первое общее улучшение симптоматики в большинстве случаев отмечалось на первой неделе терапии. Быстрое купирование симптоматики нашло свое отражение в общих оценках, выставленных педиатрами по окончании курса терапии: более чем в 90% случаев были получены хоро-

шие и отличные оценки. В сочетании с хорошей переносимостью и готовностью пациентов к подобной терапии это позволяет считать препарат Вибуркол достоверно эффективным лекарственным препаратом для терапии состояний беспокойства у детей в сочетании с лихорадкой или без нее как последствий инфекционных заболеваний (преимущественно дыхательных путей и отитов), болей при прорезывании зубов и других болевых синдромов. ■

Опубликовано:

R. Gottwald, M. Weiser.

Antihomotoxische Behandlung von Unruhezuständen

mit und ohne Fieber bei Kindern // Biol Med. 1999; 28 (6): 308–312.

Литература

1. Maison P., Guillemot D. et al. Trends in aspirin, paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drug use in children between 1981 and 1992 in France // Eur J Clin Pharmacol. 1998; 54: 659–664.
2. Kramer M. S., Naimark L. E. et al. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin // The Lancet. 1991; 337: 591–594.
3. Kramer M. S., Naimark L. E. et al. Parental fever phobia and its correlates // Pediatrics. 1984; 73: 600–605.
4. Kinmonth A. L., Fulton Y., Campbell M. J. Management of feverish children at home // BMJ. 1992; 305: 1134–1136.
5. Zenger S., Metelmann H. Praxiserfahrungen mit einem homöopathischen Zapfenpräparat // Therapeutikon. 1991; 5 (1–2): 63–68.
6. Adam D., Stankov G. Treatment of fever in childhood // Eur J Pediatr. 1994; 153: 394–402.
7. Wemmer U. Masern — Das klinische Bild // Biol Med. 1998; 27 (2): 77–78.
8. Friese K. H., Kruse S. et al. The homeopathic treatment of otitis media in children — comparisons with conventional therapy // Int J Clin Pharmacol Therapeut. 1997; 35 (7): 296–301.

Эффективность бактериальных лизатов в профилактике респираторных инфекций у детей

Н. Г. Колосова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

Резюме. Стимулирование клеточного и гуморального иммунитета при помощи бактериальных лизатов у детей с частыми повторными острыми респираторными заболеваниями приводит к уменьшению частоты и тяжести инфекций, сокращению необходимости применения антибиотиков.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, иммунокорректоры, бактериальные лизаты.

Abstract. Stimulation of humoral and cellular immunity with bacterial lysates in children with frequent recurrent respiratory diseases leads to decrease of frequency and severity of the infection, reduction of necessity to apply antibiotics.

Keywords: children, acute respiratory diseases, immune correctors, bacterial lysates.

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) преобладают в структуре общей заболеваемости детей и составляют 50–60%. Основной причиной большинства ОРЗ являются респираторные вирусы и вирус гриппа, однако более чем половине детей в связи с опасением активации бактериальной флоры на фоне вирусного заболевания назначаются антибиотики. Вирусная инфекция нередко осложняется развитием бактериальной суперинфекции экзогенного или эндогенного происхождения. Актуальность нерационального использования антибактериальных препаратов при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) связана с возможностью побочного действия антибиотиков, распространением устойчивых штаммов пневмотропных бактерий и, кроме того, излишними расходами на лечение [1].

Бактериальная этиология ОРЗ у детей, как и у взрослых, наблюдается относительно редко, но именно она представляет наибольшую угрозу развития серьезных осложнений. Бактериальные ОРЗ вызываются относительно небольшим числом возбудителей, в основном вегетирующих в верхних дыхательных путях (табл. 1). Это пневмококки, гемолитический

стрептококк группы А, бескапсульная гемофильная палочка (*H. influenzae*) и др. [2].

Дети раннего возраста имеют высокую восприимчивость к возбудителям ОРЗ, что обусловлено незрелостью иммунной системы ребенка, малым числом предыдущих контактов с вирусами, низким уровнем образования и активности интерферонов, несовершенным характером фагоцитоза, недостаточной барьерной функцией кожи и слизистых оболочек респираторного тракта, низким уровнем секреторного IgA. В связи с чем ослабляется противовирусная защита, облегчается адгезия и проникновение возбудителя. Несмотря на частоту респираторных инфекций у детей, важно, чтобы они протекали легко и не сопровождались развитием осложнений.

Созревание специфической иммунной защиты, Т- и В-лимфоцитов происходит у ребенка длительно, вплоть до периода полового созревания. Иммунологическая защита, полученная от матери (Ig преимущественно класса G), элиминируются полностью к 6–9 месяцам жизни ребенка, синтез же собственных иммуноглобулинов G достигнет уровня взрослого только к 6–8 годам, иммуноглобулинов А — к 10–12 годам. Поэтому риск развития ОРВИ у детей повышают такие факторы, как неблагоприятное течение беременности, недоношенность, внутриутробное инфицирова-

ние, искусственное вскармливание и другие [3]. Резервуаром инфекции может служить также носительство условно-патогенной бактериальной флоры.

Таким образом, транзиторные изменения в системе иммунитета у ребенка приводят к частым ОРЗ, но не являются признаком иммунодефицита, а связаны чаще всего с высоким уровнем контактов с источниками инфекции. В условиях детского коллектива формируется групповой иммунитет к ряду возбудителей, на что указывает высокий процент носительства при отсутствии заболеваний.

У детей с частыми рекуррентными заболеваниями дыхательных путей нередко выявляются признаки иммунного дисбаланса и недостаточность резервных возможностей иммунитета. Последствиями частых респираторных заболеваний могут быть нарушения функциональной активности иммунной системы и формирование хронических воспалительных процессов в органах дыхания [1, 3]. Учитывая вышеизложенное, профилактика рекуррентных респираторных заболеваний у детей, часто и длительно болеющих, является актуальной. Необходим индивидуализированный подход к вакцинопрофилактике, закаливанию, возможно назначение профилактических курсов иммуномодулирующих препаратов.

Наиболее эффективным и целенаправленным методом профилактики

Таблица

Бактериальная этиология заболеваний дыхательных путей			
Верхние дыхательные пути		Нижние дыхательные пути	
Заболевания	Возбудители	Заболевания	Возбудители
Риносинусит	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (30–35%) <i>Haemophilus influenzae</i> (20–25%) <i>Moraxella catarrhalis</i> (20%) <i>Staphylococcus aureus</i>	Бронхит	<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Отит	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Streptobacillus moniliformis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Фарингит	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	Пневмония	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
Тонзиллит	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Staphylococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>		
Ларингит	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>		

респираторных инфекций является вакцинация против основных возбудителей, например пневмококка, гемофильной палочки, вируса гриппа [4]. Однако, к сожалению, возбудителей респираторных инфекций гораздо больше, чем существующих вакцин. Кроме того, для респираторных патогенов характерна быстрая изменчивость, а специфический иммунитет против них непродолжителен. Поэтому препараты, влияющие на создание специфического иммунитета против конкретного возбудителя инфекций дыхательных путей, имеют большое значение.

В последние годы для лечения и профилактики респираторных заболеваний активно используются иммунокорректоры бактериального происхождения, прежде всего бактериальные лизаты, вызывающие формирование селективного иммунного ответа против наиболее распространенных бактериальных возбудителей, также активирующие неспецифические механизмы врожденного иммунитета, которые помогают бороться и с бактериями, и с вирусами. Бактериальные лизаты были разработаны в целях предотвращения инфекционных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей и представляют собой смесь антигенов, полученных из различных инактивированных бактерий, представляющих собой патоген-ассоциированный молекулярный агент, приводящий

к каскаду местных иммунных реакций и стимулирующий иммунный ответ через распознающие рецепторы. Лизаты бактерий имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее) [5].

Существуют различные препараты системного (Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом) и местного (ИРС 19, Имудон) действия на основе бактериальных лизатов [6].

Механизмы действия и эффективность системных и топических иммуномодуляторов различны. Недостаточное воздействие местных иммуномодуляторов может быть связано с коротким временем контакта и недостаточным захватом препарата со слизистыми оболочками вследствие постоянного смывания слюной областью ротоглоточного сегмента.

Бактериальные лизаты обладают рядом специфических свойств на всех стадиях иммунного ответа, благодаря которым эффективность их применения оказывается намного выше. Механизм действия заключается в стимуляции процессов фагоцитоза и презентации антигена, усилении продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ТРФ), развитии адьювантного эффекта. При этом этот механизм оказывается самым физиологичным, так как бактериальные лизаты стимулируют собственные

реакции организма на воздействие антигена и не вызывают ненужных дополнительных эффектов. Наряду с продукцией специфических антител к входящим в препараты возбудителям, они стимулируют также неспецифический иммунитет — повышается продукция секреторных IgA, интерлейкина-1 и α -интерферона, цитокинов, NK-клеток, клеток макрофагально-фагоцитарной системы и др. [7, 8].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что использование иммунотерапии с помощью бактериальных лизатов ведет к снижению частоты ОРВИ и их осложнений, уменьшению тяжести их течения [8].

В педиатрической практике широко используется бактериальный лизат системного действия ОМ-85 (торговое название Бронхо-мунал, Бронхо-Ваксом), подтвердивший свою эффективность и безопасность в многочисленных клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности. ОМ-85 содержит лиофилизированный лизат наиболее частых возбудителей острых респираторных заболеваний: *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Branchamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella ozaenae*, *Streptococcus viridans* и может быть использован у детей начиная с 6-месячного возраста (педиатрические формы выпуска с дозировкой бактериального лизата 3,5 мг).

При применении лизатов системного действия (ОМ-85) развитие специфического иммунного ответа происходит при кооперации Т- и В-лимфоцитов, макрофагов или дендритных клеток, после попадания антигенстимулированных клеток с поверхностным иммуноглобулином А в лимфоидные органы. В дальнейшем специфический иммуноглобулин А вновь транспортируется на поверхность слизистых, препятствуя инвазии инфекционных агентов, их адсорбции, фагоцитозу и формированию иммунных комплексов. В то же время активация цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к уничтожению инфицированных клеток [9].

По современным представлениям глоточная и небные миндалины являются не только самостоятельной анатомической единицей, но и частью MALT-системы (Mucosa-associated lymphoid tissue) [10]. Антигены бактериальных лизатов, контактируя с макрофагами MALT-системы миндалин, респираторного и желудочно-кишечного трактов, в последующем презентуются лим-

фоцитами, в результате чего появляются клоны В-лимфоцитов, продуцирующие специфические антитела к возбудителям, антигены которых содержатся в препарате. Миграция В-лимфоцитов в другие лимфоидные образования MALT-системы и последующая их дифференциация в плазмоциты приводят к продукции специфического секреторного IgA и развитию эффективной местной иммунной защиты против основных возбудителей острых респираторных заболеваний. Данные механизмы способствуют уменьшению частоты носительства патогенной и условно-патогенной флоры и степени контаминации ею миндалин более чем на 50% при использовании OM-85 [11].

Иммунологические исследования свидетельствуют, что очевидным противoinфекционным эффектом бактериального лизата ОМ-85 является, помимо увеличения уровня специфических антител, нарастание уровней IgA как в сыворотке крови, так и в секрете дыхательных путей. IgA фиксируется на слизистых, поддерживает их барьерную функцию, взаимодействует со специфическими антигенами бактерий. Препарат улучшает показатели гуморального и клеточно-

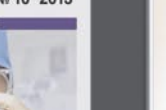


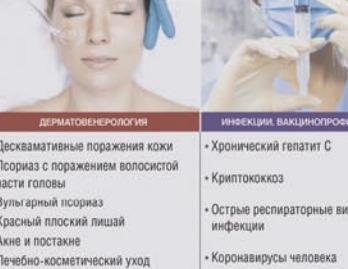
го иммунитета через пейеровы бляшки в слизистой оболочке кишечника, стимулирует перитонеальные макрофаги. При его применении в сыворотке крови повышается количество Т-лимфоцитов, IgA, IgG, IgM.

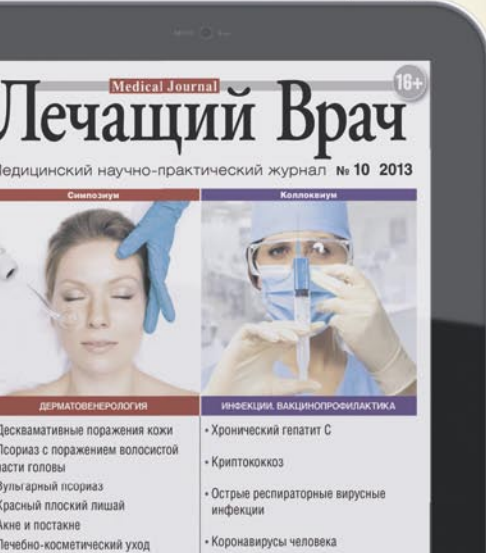
Также в исследованиях продемонстрирован эффект ОМ-85 в отношении

активации CD16+ клеток, повышение функциональной активности макрофагов, выработке ряда цитокинов и медиаторов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, γ -ИФН). Одновременно происходит увеличение продукции α -интерферона, снижение уровней ИЛ-4, ФНО- α , а повышение уровня IgG усиливает межклеточные

ОДИН НОМЕР бесплатно














Лечащий Врач Medical Journal № 10 2013

Медицинский научно-практический журнал

Синуситы  Дерматовенерология • Десквамативные поражения кожи • Псориаз с поражением волосистой части головы • Вульгарный псориаз • Красный плоский лишай • Акне и постакне • Лечебно-косметический уход	Коллоквиумы  Инфекции, вакцинопрофилактика • Хронический гепатит С • Крипτοкоккоз • Острые респираторные вирусные инфекции • Коронавирусы человека
---	--

Страничка педиатра

- Синдром слабости синусового узла
- Лихорадка в педиатрической практике
- Паразитарные инвазии у детей
- Энтеровирусные инфекции у детей и риск развития СД

Актуальная тема

- Оксалатно-кальциевая кристаллурия
- Нейролептическая кардиомиопатия
- ХСН у лиц старшего возраста

Клинические исследования

- Лабиальный герпес у взрослых
- Лечение диффузной эрозии

взаимодействия макрофагов, натуральных киллеров. Эти сдвиги можно интерпретировать как переключение иммунного ответа Th2-типа на Th1-тип (рис. 1) [12].

Благодаря стимулированию специфического и неспецифического иммунного ответа применение ОМ-85 у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями способствует снижению частоты ОРЗ, снижает вероятность бактериальных осложнений. В ряде исследований продемонстрировано снижение количества обострений хронического фарингита и среднего отита в 2 раза при применении ОМ-85 [12, 13].

Также у детей с аллергическими заболеваниями при включении ОМ-85 в комплексную терапию отмечается не только снижение частоты эпизодов респираторных инфекций, но и проявлений бронхообструкции, что может быть полезным для профилактики обострений у пациентов с бронхиальной астмой. ОМ-85, кроме того, повышает функциональную активность альвеолярных макрофагов против инфекционных и опухолевых антигенов, НК-клеток «естественных, натуральных киллеров», уменьшает выработку IgE. У детей с бронхиальной астмой и частыми интеркуррентными острыми респираторными заболеваниями применение ОМ-85 способствует клиническому улучшению в 68% наблюдений. Более чем в 2 раза сокращается заболеваемость острыми респираторными инфекциями с явлениями бронхообструкции в течение года. Уменьшается количество тяжелых приступов удушья и годовая потребность ребенка в бронходилататорах. При этом наблюдается увеличение уровня интерферона гамма, снижение общего иммуноглобулина Е и циркулирующих иммунных комплексов в крови [14].

Активизация неспецифического иммунного ответа при применении бактериальных лизатов позволяет успешно применять их в комплексной терапии острых респираторных инфекций. В исследованиях показано, что применение ОМ-85 снижает процент внутричерепных осложнений со стороны околоносовых пазух и уха у детей раннего возраста.

Назначение ОМ-85 для профилактики рецидивов хронического бронхита снижает частоту и тяжесть рецидивов, уменьшает случаи госпитализации

в 1,43 раза, ее продолжительность — в 1,8 раза. У детей с хроническим риносинуситом отмечено снижение частоты рецидивов и тяжести симптомов. У часто и длительно болеющих детей при назначении ОМ-85 в 2–3 раза снижается частота ОРЗ, фарингитов, бронхитов [15].

Бактериальные лизаты можно назначать в острый период заболевания и с профилактической целью. В острый период респираторных инфекций назначение препаратов более эффективно в сочетании с этиотропной терапией. В педиатрической практике используют детские формы ОМ-85, в котором содержится половинная взрослая доза бактериального лизата (0,0035 г).

Для профилактики инфекционных заболеваний дыхательных путей препарат применяют тремя 10-дневными курсами с 20-дневными интервалами между ними. Эффект иммуномодуляторов системного действия (ОМ-85) сохраняется в течение 6 месяцев, что важно для определения интервала между курсами. У детей с частыми повторными заболеваниями в течение года показано проведение двух трехмесячных курсов по 10 дней каждый месяц.

Возможно применение препарата для лечения: в остром периоде заболевания назначают по 1 капс./сут до исчезновения симптомов заболевания, но не менее 10 дней. В последующие 2 мес возможно профилактическое применение препарата по 1 капс. в течение 10 дней с 20-дневным интервалом между курсами. У детей раннего возраста содержимое капсулы растворяют в небольшом количестве жидкости (молоко, чай, сок).

Таким образом, ОМ-85 воздействует на различные звенья иммунного ответа, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, что у детей с частыми повторными заболеваниями приводит к уменьшению частоты и тяжести инфекций, необходимости применения антибиотиков. ОМ-85 эффективен в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и верхних, и нижних дыхательных путей. ■

Литература

1. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / Под

ред. проф. Н.А.Геппе, проф. А.Б.Малахова. М., 2012. 47 с.

2. Simon H. B. Bacterial infections of the upper respiratory tract // ACP Medicine. 2010.
3. Самсыгина Г. А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии // Педиатрия. 2005, № 1, с. 66–74.
4. Петров Р. В. Вакцинация против гриппа: проблемы и успехи // Лечащий Врач. 2007. № 9, с. 20–24.
5. Иванова Н. А. Системные бактериальные лизаты: механизм действия и показания к применению // Consilium Medicum. Педиатрия. 2015; 02: 29–32.
6. Малкох А. В., Анастасевич Л. А., Боткина А. С. Острые респираторные заболевания и возможности иммуномодулирующей терапии // Лечащий Врач. 2008. № 5. С. 16–23.
7. Малахов А. Б., Колосова Н. Г., Хабибуллина Е. В. Бактериальные лизаты в программах профилактики респираторных инфекций у детей // Практическая пульмонология. 2015, № 4, с. 16–19.
8. Del-Rio-Navarro B. E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienna Monge J. J. L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Cochrane Database Syst Rev. 2006; 4: CD004974.
9. Steurer-Stey C., Lagler L., Straub D. A., Steurer J., Bachmann L. M. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review // Eur. J. Pediatr. 2007. Vol. 166, № 4. P. 365–376.
10. Cisney E. D., Fernandez S., Hall S. I., Krietz G. A., Ulrich R. G. Examining the Role of Nasopharyngeal-associated Lymphoreticular Tissue (NALT) in Mouse Responses to Vaccines // J. Vis. Exp. 2012. Vol. 66. P. 39–60.
11. Богомильский М. П. Значение бактериальной иммунокоррекции в лечении болезней уха, горла и носа у детей // Трудный пациент. 2007. 10. С. 26–32.
12. Schaad U. B. OM85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // World J. Pediatr. 2010. Vol. 6, № 1. P. 5–12.
13. Rozy A., Chorostowska-Wynimko J. Bacterial immunostimulants — mechanism of action and clinical application in respiratory diseases // Pneumonol. Alergol. Pol. 2008. Vol. 76, № 5. P. 353–359.
14. Razi C. H., Harmanci K., Abaci A., Özdemir O., Hızlı S., Renda R., Keskin F. The immunostimulant OM85 BV prevents wheezing attacks in preschool children // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126, № 4. P. 763–769.
15. Sprengle M. D., Niewoehner D. E., MacDonald R., Rutks I., Wilt T. J. Clinical efficacy of OM85 BV in COPD and chronic bronchitis: a systematic review // COPD. 2005. Vol. 2, № 1. P. 167–175.

простуда без призраков** осложнений



Бронхо-Мунал[®] 2
активирует **2** вида
иммунитета*



* 2 вида иммунитета – врожденный и приобретенный. Бронхо-МУНАЛ[®] стимулирует большинство лейкоцитов, тем самым активирует врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител. **Бронхо-МУНАЛ[®] применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей. Бронхо-МУНАЛ[®] увеличивает сопротивляемость организма к инфекциям дыхательной системы, сокращает их продолжительность и уменьшает потребность в применении других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бронхо-МУНАЛ[®] П и БРОНХО-МУНАЛ[®] & МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - капсулы 3,5 мг и 7 мг.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-МУНАЛ[®] П применяется у детей от 6 месяцев до 12 лет и Бронхо-МУНАЛ[®] - у детей старше 12 лет и взрослых: в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 6 мес (для препарата Бронхо-МУНАЛ[®] П) и детский возраст до 12 лет (для препарата Бронхо-МУНАЛ[®] /детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-МУНАЛ[®] П, капсулы 3,5 мг). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Препарат принимают по 1 капсуле в день утром, натощак, за 30 минут до еды. Детям до 3-х лет или в случае, если пациенту трудно проглотить капсулу, ее следует открыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-МУНАЛ[®] П и Бронхо-МУНАЛ[®] следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-МУНАЛ[®] П и Бронхо-МУНАЛ[®] обычно хорошо переносятся. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частым проявлением побочного действия является расстройство желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания; диарея, боль в животе; кашель; сыпь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Во избежание передозировки детям от 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-МУНАЛ[®] капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохраняющихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата, необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

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

RU1608512824

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

SANDOZ A Novartis
Division

РЕКЛАМА

Рег. уд. ПМ11632/01, ПМ11633/01

Распространенность, течение и терапия круглогодичного аллергического ринита, ассоциированного с грибами рода *Candida*, у детей

Т. Г. Маланичева¹, доктор медицинских наук, профессор

А. М. Закирова, кандидат медицинских наук

Н. В. Зиятдинова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО КГМУ МЗ РФ, Казань

Резюме. Рассмотрены подходы к диагностике и комплексному лечению круглогодичного аллергического ринита (КАР) у детей, имеющего непрерывно-рецидивирующее течение и резистентность к противоаллергической терапии. У детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, отмечается более тяжелое течение заболевания и более длительные сроки от начала болезни, а также достоверно чаще встречается грибковая сенсибилизация к плесневым грибам.

Ключевые слова: дети, круглогодичный аллергический ринит, сенсибилизация, *Candida*, комплексная противоаллергическая терапия.

Abstract. Approaches to diagnostics and complex treatment of year-round allergic rhinitis (YAR) in children, which has continual recurrent course and resistance to anti-allergic therapy, were considered. In children with YAR associated with *Candida* fungi, we reveal severer course of the disease and longer periods of illness, and fungous sensitization to mold.

Keywords: children, year-round allergic rhinitis, sensitization, *Candida*, complex anti-allergic therapy.

Одной из актуальных проблем педиатрии является рост диагностических и лечебных ошибок у детей с круглогодичным аллергическим ринитом (КАР) [1–3]. Нередко у детей с данной патологией, несмотря на проводимое лечение, постоянно сохраняется затруднение носового дыхания, эпизоды ночного кашля [4–6]. В большинстве случаев пациенты остаются с точно не установленным диагнозом и получают разнообразные лекарственные средства, усугубляющие аллергическую сенсибилизацию организма. Это обуславливает более углубленное изучение этиологических факторов, способствующих утяжелению течения заболевания и разработке новых подходов к терапии. Исходя из вышеизложенного целью работы явилось совершенствование методов лечения КАР у детей на основании изучения влияния грибов рода *Candida* на течение заболевания.

Под наблюдением находился 161 ребенок в возрасте от 3 до 18 лет с КАР, которые имели непрерывно-рецидивирующее течение заболевания и резистентность к традиционной противоаллергической терапии. В работе использовался комплекс

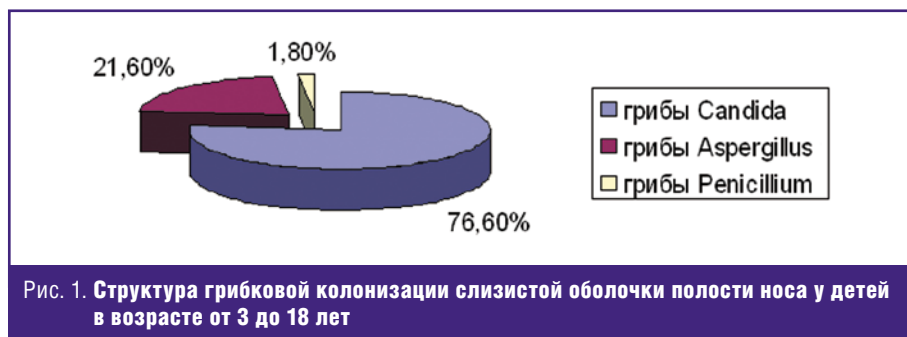


Рис. 1. Структура грибковой колонизации слизистой оболочки полости носа у детей в возрасте от 3 до 18 лет

методов исследования: клинические, лабораторно-инструментальные, специфические аллергологические, микологические, статистические. Специфическая диагностика у детей с КАР проводилась на основе данных аллергологического анамнеза и определения в сыворотке крови аллергенспецифических IgE к бытовым, эпидермальным и грибковым аллергенам. Микологическое обследование включало в себя культуральное исследование слизистой оболочки полости носа с выделением чистой культуры гриба, обнаружение грибов рода *Candida* в мазках-отпечатках со слизистой полости носа и определение в сыворотке крови циркулирующего кандидозного антигена.

Анализ данных показал, что среди детей с КАР, имеющих непрерывно-рецидивирующее течение заболевания и резистентность к традицион-

ной противоаллергической терапии, в 68,9% случаев отмечалась колонизация полости носа грибковой микрофлорой. Чаще у детей с КАР встречалась колонизация грибами рода *Candida* (*Candida albicans* — $> 10^3$ (КОЕ)/мл) — у 52,5% детей, реже плесневыми грибами рода *Aspergillus* — у 14,9% и редко грибами рода *Penicillium* — у 1,2%).

У детей с КАР в возрасте от 3 до 18 лет в структуре грибковой микрофлоры слизистой оболочки полости носа преобладают грибы рода *Candida*, которые высевались у 76,6% детей, $p < 0,05$, тогда как плесневые грибы *Aspergillus* высевались значительно реже — у 21,6% (рис. 1). В единичных случаях определялись плесневые грибы *Penicillium* — у 1,8% обследуемых.

У детей с КАР в возрасте от 3 до 18 лет, имеющих колонизацию слизистой оболочки полости носа грибами рода

¹ Контактная информация:
tgmal@mail.ru

Candida (85 детей), проведено определение в сыворотке крови циркулирующего мананопротеинового антигена клеточной стенки *Candida albicans* (табл. 1). Выявлено, что у 47 детей (55,3%) в сыворотке крови определяется повышенный уровень циркулирующего кандидозного антигена (ЦКА). Чаще встречался низкий уровень ЦКА — у 51,1% детей, тогда как умеренный уровень отмечался у 31,9%, а высокий — у 17,0%.

Повышение циркулирующего мананопротеинового антигена клеточной стенки *Candida albicans* в сыворотке крови у пациентов, имеющих КАР (55,3%) с высевом со слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida*, свидетельствует о переходе от кандидозной колонизации слизистой оболочки к инвазивному микотическому процессу.

Для изучения особенностей течения и клинической картины КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, пациенты распределены на две группы. В 1-ю основную группу вошли 85 детей с КАР в возрасте от 3 до 18 лет, имеющих колонизацию полости носа грибами рода *Candida*. Группу сравнения составили 50 детей с КАР от 3 до 18 лет, не имеющих грибковой колонизации слизистой оболочки полости носа.

Изучение тяжести течения заболевания выявило (рис. 2), что у детей основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения, встречалось тяжелое течение болезни (23,5% и 10% соответственно, $p < 0,001$), тогда как в группе сравнения, наоборот, чаще, чем в основной группе, отмечалось легкое течение КАР (30% и 10,6% соответственно, $p < 0,001$).

Непрерывно-рецидивирующее течение у детей, больных КАР, из основной группы отмечалось в 84,7% случаев, тогда как у детей из группы сравнения — только в 36,0%, $p < 0,001$. Резистентность к топическим глюкокортикостероидам КАР имела место у 76,5% детей основной группы и 28% детей группы сравнения, $p < 0,001$.

По частоте симптомов выделяют персистирующий и интермиттирующий КАР. Так, персистирующий КАР (симптомы заболевания сохраняются более 4 недель подряд) чаще выявлялся у детей основной группы, а интермиттирующий КАР (симптомы выражены менее 4 недель подряд) — в группе сравнения, $p < 0,001$ (рис. 3).

Изучение сроков от начала заболевания у детей с КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, показало, что у пациентов основной группы чаще, чем группы сравнения, имеют место более

Таблица 1
Уровень циркулирующего мананопротеинового антигена клеточной стенки *Candida albicans* у детей с КАР, имеющих кандидозную колонизацию слизистой оболочки полости носа

Уровень антигенемии	Количество антигена, мг/мл	Количество больных, %
Низкий	10^{-9} – 10^{-8}	51,1
Умеренный	10^{-7} – 10^{-6}	31,7
Высокий	10^{-5} – 10^{-4}	17,0

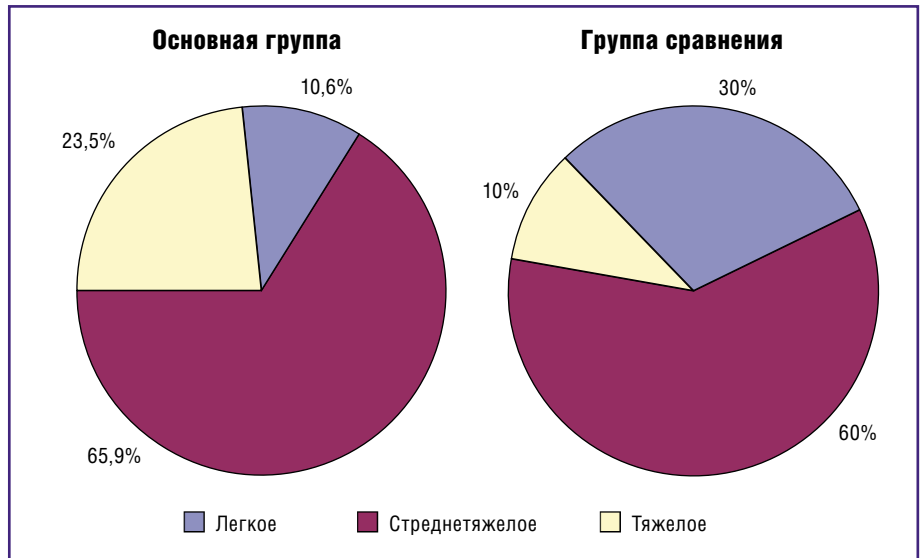


Рис. 2. Распределение детей, больных КАР, по тяжести течения в сравниваемых группах

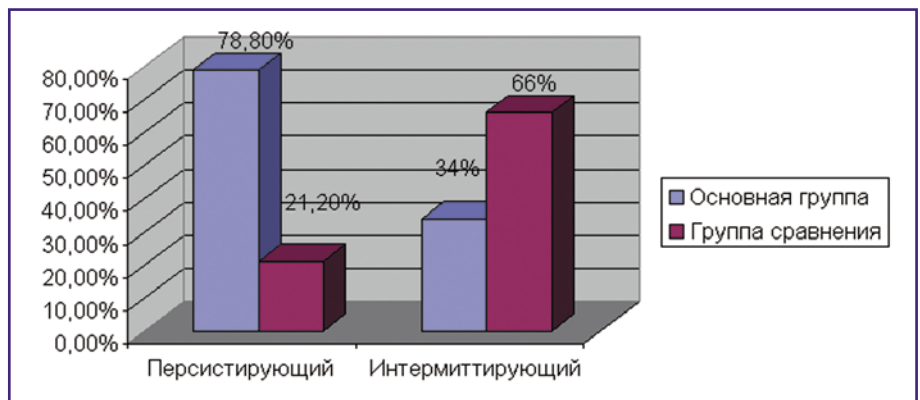


Рис. 3. Частота персистирующего и интермиттирующего КАР у детей в сравниваемых группах

продолжительные сроки от начала заболевания (рис. 4). Так, пациенты основной группы имеют продолжительность болезни более 5 лет в 38,8% случаях, тогда как в группе сравнения этот показатель составляет 12%, $p < 0,001$. Длительность болезни до трех лет, наоборот, чаще встречалась в группе сравнения, чем в основной группе (48% и 18,8% соответственно, $p < 0,001$).

Данные специфического аллергологического обследования, полученные на основе определения специфических IgE, показали, что у детей как основной группы, так и группы сравнения чаще встречалась бытовая сенсibilиза-

ция к клещам домашней пыли (у 64,3% и 60% соответственно). Эпидермальная сенсibilизация занимает второе место по распространенности и имеет место у 32,1% детей основной группы и у 34% детей группы сравнения.

На третьем месте в обеих группах находятся грибковые аллергены и составляют в основной группе 28,6%, а в группе сравнения — 12,0%. Структура грибковой сенсibilизации различалась в сравниваемых группах (рис. 5). Так, в основной группе на первом месте находятся плесневые грибы *Aspergillus fumigatus*, а в группе сравнения — *Alternaria tenuis*. На втором месте, наоборот, в основ-

Таблица 2

Сочетанная сенсibilизация у детей с КАР в сравниваемых группах

Аллергены	Основная группа, %	Группа сравнения, %
Бытовые к двум аллергенам	35,7 ± 10,5	34,0 ± 13,4
Эпидермальные к 2–3 аллергенам	17,9 ± 8,4	20,0 ± 11,3
Грибковые к двум и более аллергенам	22,8 ± 9,1*	4,0 ± 3,9
Бытовые и эпидермальные	14,3 ± 7,6	16,0 ± 10,4
Бытовые и грибковые	22,8 ± 9,1*	6,0 ± 5,9
Эпидермальные и грибковые	9,5 ± 6,4	4,0 ± 3,9

Примечание. * Достоверность различий между сравниваемыми группами ($p < 0,001$).

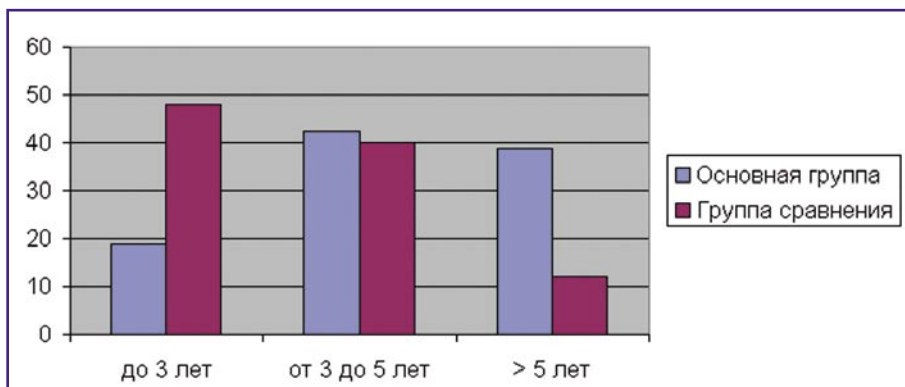


Рис. 4. Распределение детей с КАР по длительности заболевания в сравниваемых группах

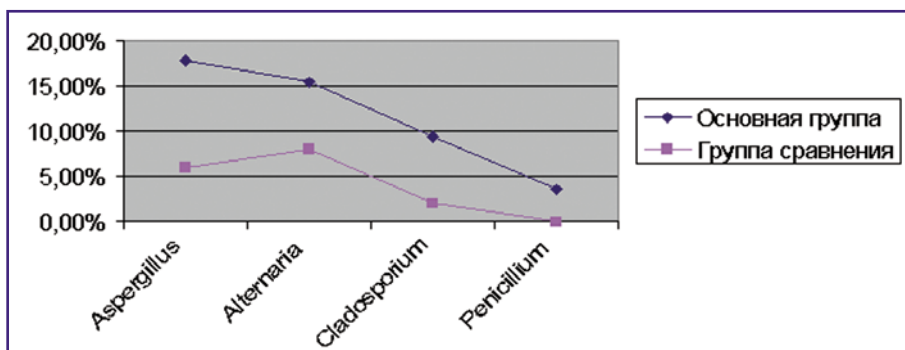


Рис. 5. Структура грибковой сенсibilизации у детей с КАР в сравниваемых группах

ной группе — *Alternaria tenuis*, а в группе сравнения — *Aspergillus fumigatus*. На третьем месте в обеих группах — *Cladosporium herbarum*. Сенсibilизация к *Penicillium notatum* встречалась в единичных случаях только у детей основной группы и отсутствовала в группе сравнения.

Изучение сочетанной сенсibilизации у детей с КАР показало (табл. 2),

что у детей основной группы достоверно чаще, чем в группе сравнения, встречается грибковая аллергия к двум и более плесневым грибам ($p < 0,001$), а также поливалентная бытовая и грибковая сенсibilизация.

Таким образом, у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, по сравнению с детьми с КАР, протекающего без грибковой колонизации

полости носа, отмечается более тяжелое течение заболевания и более длительные сроки от начала болезни, а также достоверно чаще встречается грибковая сенсibilизация к плесневым грибам: *Aspergillus fumigatus* и *Cladosporium herbarum* и сочетанная сенсibilизация к бытовым и грибковым аллергенам.

Выявленные этиологическая значимость грибов рода *Candida* в формировании КАР и особенности спектра сенсibilизации при данной патологии требуют совершенствования терапии, включая диетотерапию. У детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, принципы построения гипоаллергенной диеты имеют различия в связи с развитием микотической сенсibilизации. Поэтому из рациона питания следует исключить не только продукты с высокой сенсibilизирующей активностью, в том числе и коровье молоко, но и кисломолочные напитки, содержащие грибы (кефир, нарин, бифидок и др.), а также молочные продукты (сыр, творог). Именно молоко и молочные продукты обеспечивают максимальную усвояемость детьми кальция. Так, 0,5 литра коровьего молока содержит 600 мг кальция и может удовлетворять до 50–80% потребности детей в кальции [4]. Безмолочная диета отрицательно сказывается на растущем детском организме и приводит к задержке роста и нарушению формирования костей и зубов [5–7]. В связи с этим стал вопрос о необходимости замены коровьего молока и кисломолочных напитков на иные продукты, обеспечивающие нормальный рост детей и подростков. Таким требованиям отвечает новый класс продуктов на основе козьего молока: современные адаптированные формулы на основе новозеландского козьего молока для детей Нэнни 3. Данная формула имеет низкий уровень альфа-S1-казеина и бета-лактоглобулина — ключевых аллергенов коровьего молока. В ней увеличено содержание белка, минеральных веществ и витаминов для более полного удовлетворения растущих потребностей детского организма. Смесь Нэнни 3 содержит естественные нуклеотиды, повышающие

Таблица 3

Этапная схема комбинированной терапии у детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*

Этапы	Характеристика	Длительность
I этап	Фузафунгин — по 2 дозы в каждый носовой ход 4 раза в день Полиоксидоний (капли в нос) — по 1–3 капли каждые 2–4 часа из расчета 150 мкг на 1 кг веса Элиминационно-ирригационная терапия изотоническими солевыми растворами Системные антигистаминные средства 2-го поколения (дезлоратадин, с 12 лет — рупатадин в возрастных дозировках)	7 дней
II этап	Легкое течение: продолжить прием системных антигистаминных средств 2-го поколения Среднетяжелое/тяжелое течение — комбинированная терапия: продолжить прием системных антигистаминных средств 2-го поколения 1 раз в сутки в комплексе с антилейкотриеновыми препаратами (монтелукаст в возрастных дозировках)	С 8-го дня и до полного контроля симптомов КАР

резистентность макроорганизма, что особенно важно в условиях колонизации слизистой оболочки грибами рода *Candida*.

Адаптированный продукт Нэнни 3 назначался в составе гипоаллергенной диеты у 45 детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, в среднем суточном объеме 400 мл в сутки в составе комплексной противоаллергической и антимикотической терапии (табл. 3).

Клиническая эффективность проводимого лечения КАР у детей, имеющих колонизацию слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida*, привела к сокращению длительности периода обострения. Так, уменьшение заложенности носа и слизистых выделений, улучшение носового дыхания к 5-му дню от начала терапии имело место у 55,5% пациентов, а к 7-му дню — у 77,7%. У 84,4% детей достигнута клиническая ремиссия в среднем на 18-й день от начала терапии, и только у 16,6% детей отмечалось непрерывно-рецидивирующее течение КАР, что явилось показанием к назначению системных антимикотиков. После проведенного лечения в основной группе детей с КАР результаты микробиологического исследования слизистой оболочки полости носа на наличие грибов рода *Candida* были отрицательными в 82,2%. Обострения КАР

у детей, отмечаемые после проведенного лечения в основной группе пациентов, характеризовались более легким течением заболевания с менее выраженной заложенностью носа и менее обильными слизистыми выделениями.

Таким образом, у пациентов с КАР, имеющих непрерывно-рецидивирующее течение заболевания и резистентность к противоаллергической терапии, в 68,9% случаев отмечалась колонизация полости носа грибковой микрофлорой. Чаще у детей с КАР встречалась колонизация дрожжевыми грибами рода *Candida* (52,5%). У 55,3% детей с КАР, имеющих колонизацию слизистой оболочки полости носа грибами рода *Candida*, в сыворотке крови определяется повышенный уровень циркулирующего кандидозного антигена. У детей с КАР, ассоциированным с грибами рода *Candida*, отмечается более тяжелое течение заболевания и более длительные сроки от начала болезни, а также достоверно чаще встречается грибковая сенсibilизация к плесневым грибам: *Aspergillus fumigatus* и *Cladosporium herbarum* и сочетанная сенсibilизация к бытовым и грибковым аллергенам. Проводимое комплексное лечение КАР, ассоциированного с грибами рода *Candida*, с включением в состав диетотерапии адаптирован-

ной формулы Нэнни 3 и на I этапе антимикробных средств с противогрибковым действием и интраназально иммунокорректоров в составе комплексной противоаллергической терапии показало высокую клиническую эффективность, что проявляется положительными краткосрочными и долгосрочными результатами. ■

Литература

1. Greiner A. N., Hellings P. W., Rotiroli G. et al. Allergic rhinitis // Lancet. 2011. Vol. 378. P. 2112–2122.
2. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. M. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // Allergy. 2013. Vol. 68. P. 1102–1116.
3. Hellings P. W., Fokkens W. J., Akdis C. et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? // Allergy. 2013. Vol. 68. P. 1–7.
4. ARIA. Аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму // Аллергология. 2001. № 3 (Приложение). С. 43–56.
5. Балаболкин И. И., Терлецкая Р. Н., Модестов А. А. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1. С. 63–67.
6. Ревякина В. А., Машукова Н. Г. Аллергические заболевания верхних дыхательных путей в детском возрасте: иммунологические аспекты развития, особенности течения и лечения // Российский аллергологический журнал. 2012. № 3. С. 41–48.



ВЫРАСТИМ ЗДОРОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ВМЕСТЕ!

Смеси НЭННИ® - это современные полностью адаптированные формулы на основе натурального цельного козьего молока из фермерских хозяйств Новой Зеландии.

БИБИКАШИ® - детские каши на основе козьего молока и смеси НЭННИ, с добавлением комплекса растительных пребиотиков.

Фруктово-молочное пюре БИБИКОЛЬ® - готовое блюдо прикорма 5 видов с высокой питательной и энергетической ценностью на основе козьего творога и фруктов. Без добавления соли, сахара, глютена.

Эффективность и безопасность всех продуктов БИБИКОЛЬ клинически доказана

горячая линия 8 800 200 888 0
www.bibicall.ru



Лучшее питание для младенца – грудное молоко. Перед введением прикорма проконсультируйтесь со специалистом. Адаптированные смеси на основе натурального новозеландского козьего молока НЭННИ 2 с пребиотиками рекомендованы к употреблению детям от 6 месяцев до 1 года. Овсяная БИБИКАША на основе натурального козьего молока и смеси НЭННИ рекомендована к употреблению с 5 месяцев. Пюре с козьим творожком манго-банан рекомендовано к употреблению с 6 месяцев. Реклама. Товар сертифицирован.

Нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом

В. М. Студеникин¹, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕ

А. А. Букш

ФГАУ НЦЗД МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье рассматриваются нарушения нутритивного статуса у детей с церебральным параличом (ДЦП). Обсуждаются значение ожирения, гипотрофии, мальнотриции и факторов риска по их развитию. Отдельно рассматривается микронутриентный статус при ДЦП.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, нутритивный статус, питание, энерготраты, ожирение, мальнотриция, гипотрофия, дети.

Abstract. Abnormalities in nutritional status of children with cerebral palsy (CP) are considered. The significance of obesity, hypotrophy, malnutrition and risk factors for its development are discussed. Micronutrient status in patients with CP is specially addressed.

Keywords: cerebral palsy, nutritional status, nutrition, energy expenditure, obesity, malnutrition, hypotrophy, infants, children.

Часть 1

О проблемах с приемом пищи и нарушениях ассимиляции нутриентов при детском церебральном параличе (ДЦП) на протяжении последних 50 лет неоднократно сообщалось в работах исследователей из различных стран. Общеизвестно, что проблемы с приемом и утилизацией пищи могут сопровождаться нарушениями нутритивного статуса [1, 2]. Направленность последних может быть диаметрально противоположной, то есть у пациентов с ДЦП встречаются как мальнотриция, так и ожирение.

Как указывают K. L. Bell и P. S. Davies (2003), у детей с церебральным параличом чаще встречаются изменения в составе тела, они оказываются ниже ростом и имеют массу тела меньше, чем их здоровые сверстники [3]. Выраженные нарушения нутритивного статуса (мальнотриция) при отсутствии их соответствующей адекватной коррекции могут вызывать нарушения со стороны иммунной и эндокринной систем, приводить к нейромышечной дисфункции и нарушениям когнитивной деятельности [3].

Ожирение при ДЦП

У части детей с ДЦП, при отсутствии выраженных орально-моторных проблем, например, при спастическом тетрапарезе, может отмечаться избыточная прибавка в весе. Это происходит в связи с тем, что ограниченный объем физической активности в совокупности с пониженным показателем обезжиренной массы тела (FFM) способствует снижению энерготрат организма.

При спастических типах ДЦП отмечаются низкие уровни физической активности и расход энергии. В этой связи E. Denhoff и S. A. Feldman (1981) указывают, что таким больным необходимо всего около 1200 ккал/сут [2]. В соответствии с их рекомендациями, потребность в энергии лучше всего определять на основании единиц измерения роста пациентов (ккал/см). Детям с тяжелыми поражениями центральной нервной системы (ЦНС) (в условиях клиники) потребуется 11,1 ккал/см (то есть 75% от обычной потребности для нормального развития).

L. G. Bandini и соавт. (1991) подчеркивают, что при спастическом тетрапарезе суточные энерготраты и потребность пациентов в пищевых калориях ниже, а не выше нормы, как было принято считать ранее [4].

Кроме того, известно, что дети, страдающие ДЦП, по достижении школьного возраста нередко отдают предпочтение высококалорийным продуктам питания. При ДЦП избыточное потребление пищи и ожирение менее значимы, чем алиментарный дефицит. Тем не менее, проблеме ожирения при ДЦП посвящены работы P. Khattraa и M. Seearb (2007), B. M. Rogozinski и соавт. (2007), J. H. Rimmer и соавт. (2010, 2011), D. G. Kwon и соавт. (2011), E. S. Park и соавт. (2011), а также M. D. Peterson и соавт. (2013) [5–11].

Гипотрофия и мальнотриция при ДЦП

Причины гипотрофии и мальнотриции при ДЦП довольно многочисленны. Так, недостаточность питания у детей с церебральными параличами может являться следствием следующих причин и факторов:

- 1) сложностей вскармливания в результате нарушений жевания и глотания (дискоординация деятельности мышц губ, языка, неба и глотки);
- 2) замедленного развития в результате повреждения мозговых центров, обеспечивающих питание и рост (гипоталамические центры);
- 3) зубного кариеса/гипоплазии эмали и других стоматологических проблем;
- 4) несоответствия пищевых привычек индивидуальному выходу (расходу) энергии;
- 5) дефицита минеральных веществ, вызванного хроническим приемом антиконвульсантов или отсутствием активных движений [1, 2].

Есть мнение, что многие дети с умеренными/тяжелыми формами ДЦП подвержены дефициту питательных веществ, поскольку потребляют в избыточных количествах молоко и молочные продукты, что имеет место наряду с недостаточным включением в их рацион мяса, фруктов и овощей.

J. W. Hung и соавт. (2003) среди факторов риска сниженного нутритивного статуса у детей со спастическими формами

¹ Контактная информация: studenikin@nczd.ru

церебрального паралича называют следующие: потеря пищи при ее приеме ($p = 0,026$), наличие более чем одной проблемы со вскармливанием ($p = 0,044$), разнообразие консистенции пищи ($p < 0,001$); низкий функциональный статус, включая: тяжелое поражение двигательных функций ($p = 0,009$), сниженная способность к локомоции ($p = 0,013$), ограниченная коммуникативная способность ($p < 0,001$), зависимость от окружающих при приеме пищи ($p < 0,001$) [12]. Среди показателей, являющихся независимыми предикторами мальнотриции у детей со спастическими формами ДЦП (по данным многофакторного анализа), по данным J.W. Hung и соавт. (2003) фигурировали следующие: принадлежность пациентов к женскому полу ($p = 0,006$), продолжительность приема пищи < 20 мин ($p = 0,022$), наличие более чем одной проблемы со вскармливанием ($p = 0,018$), а также сниженная способность к коммуникации ($p = 0,001$) [12].

Для идентификации пищевых факторов риска и их возможного влияния на показатели физического развития T. Karagiozoglou-Lamproudi и соавт. (2012) использовали стандарты ВОЗ, оценив нутритивный статус 42 детей с церебральным параличом (средний возраст $8,00 \pm 4,00$ года) [13]. При этом проводилась оценка антропометрических показателей и потребляемого питания; z-оценка осуществлялась с использованием программного обеспечения WHO Anthro. Вычисляли соотношение потребление/потребность, а сами пациенты категоризировались в зависимости от способности к приему пищи. Общая оценка качества рациона питания производилась с использованием международного индекса качества диет (DQI-I). Сниженный нутритивный статус был выявлен у 15 пациентов (38,1%). Связи между соотношением потребление/потребность и z-шкалой BMI не обнаружено, в то время как отмечена статистически значимая корреляция между способностью к приему пищи и значениями DQI-I ($p < 0,05$). Последний (DQI-I) также коррелировал с распределением макронутриентов ($p < 0,05$). У значительной части пациентов с ДЦП имелся дефицит нутритивного статуса, но мальнотриция у этих детей не была ассоциирована с потребностями в пищевой энергии. Среди других изучаемых «пищевых» факторов риска нарушения способности к приему пищи и низкие показатели DQI-I являются важными параметрами, ассоциированными с мальнотрицией. Авторы считают, что z-шкалы, предложенные ВОЗ, являются точным инструментом для оценки мальнотриции у пациентов с церебральными параличами. Совокупность антропометрических измерений, оценки способности к приему пищи, а также использования DQI-I обладает дополнительной прогностической ценностью при первоначальной оценке показателей физического развития и последующем его мониторинге [13].

Различные состояния пищевой непереносимости (синдромы мальабсорбции — лактазная недостаточность, целиакия и др.), сопутствующие ДЦП, могут индуцировать и/или усугублять нарушения нутритивного статуса у детей [1].

По мнению M. T. Santos и соавт. (2012), при спастических формах ДЦП отмечается прямая зависимость нутритивного статуса пациентов от уровня имеющейся гидратации. Основываясь на результатах исследования уровня саливации и осмоляльности слюны, бразильские исследователи указывают, что у пациентов с ДЦП нередкие нарушения гидратации являются следствием несовершенной орально-моторной деятельности [14].

Ранее неоднократно продемонстрировано, что лептин, продуцируемый адипоцитами, может регулировать потребление энергии и энерготраты. A. Yakut и соавт. (2006) полагают, что нутритивный статус и показатели роста у детей с церебральным параличом зависят от содержания лептина [15]. Указывается, что

причины мальнотриции при ДЦП не ограничиваются аномальным нутритивным статусом, а являются результатом ненутритивных факторов, включая негативные нейротрофические эффекты, иммобилизацию, эндокринные нарушения, спастичность и т. д. В исследовании A. Yakut и соавт. (2006) проводилась оценка содержания лептина в сыворотке крови детей с церебральными параличами, а также поиск взаимосвязи между нутритивным статусом и антропометрическими показателями у этих пациентов. Было обследовано 40 пациентов с ДЦП и 18 здоровых детей (группа контроля); при этом оценивались показатели массы тела, роста, индекс массы тела (BMI), длина верхних конечностей, толщина кожной складки над трицепсом, а также содержание в сыворотке крови лептина, гормона роста, С-пептида и кортизола. В общей группе детей с ДЦП длина верхних конечностей и толщина кожной складки над трицепсом были меньше, чем в контрольной группе (соответственно $p < 0,05$ и $p < 0,01$). Наблюдаемые пациенты с ДЦП были разделены на 2 группы: со сниженным содержанием подкожного жира и с нормальным его содержанием. В группе со сниженным содержанием подкожного жира концентрации лептина в крови были достоверно ниже, чем в группе с нормальным содержанием жира и у детей группы контроля (соответственно $p < 0,001$ и $p < 0,001$). Обнаружена выраженная положительная корреляция между содержанием в крови лептина и антропометрическими показателями. У неамбулаторных пациентов с ДЦП уровни лептина в сыворотке крови были ниже, чем у амбулаторных ($p < 0,05$). В качестве возможного объяснения пониженного содержания лептина у детей с церебральными параличами A. Yakut и соавт. (2006) рассматривают не только имеющуюся мальнотрицию, но и вынужденную иммобилизацию, сопряженную с такими факторами, как костный метаболизм и спастичность. Исследователи заключают, что лептин, регулирующий потребление энергии, может играть немаловажную роль в нарушениях питания при ДЦП [15].

Микронутриентный статус у детей с ДЦП

В качестве важной составляющей нутритивного статуса следует рассматривать микронутриентный статус пациентов с ДЦП, то есть уровень обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами. Именно микронутриенты, которые практически не обеспечивают поступления пищевой энергии в организм, выполняют множество важных функций, которые приобретают особое значение при ДЦП [2].

Так, среди детей со спастическим тетрапарезом существенную проблему представляют переломы костей, связанные с дефицитной минерализацией костной ткани. Часть детей с ДЦП принимает антиконвульсанты (для контроля эпилептических приступов); с их использованием сопряжены нарушения метаболизма витамина D и Ca. Некоторые антиэпилептические препараты стимулируют микросомальную энзимную систему печени, усиливая конверсию 25-гидроксивитамина D в активные метаболиты, уменьшая тем самым доступность витамина D для организма. При этом возрастает риск переломов костей у описываемого контингента детей. Сообщается также о дефиците фолиевой кислоты среди лиц, принимающих антиэпилептические препараты.

E. Hillesund и соавт. (2007) при обследовании группы детей с ДЦП (возраст от 1,5 до 17 лет) обнаружили у этих пациентов дефицит по целой группе микронутриентов (минеральные вещества и витамины): железо, кальций, фолиевая кислота, ниацин, витамин E и витамин D. Примечательно, что недостаточность указанных микронутриентов имела место у детей даже при использовании специальных пищевых добавок [16].

По мнению W. King и соавт. (2003), у детей со спастическим тетрапарезом нередко имеет место снижение костной

массы, объясняющееся недостаточным потреблением Са и витамина D, а также применением антиконвульсантов (вследствие этого пациенты испытывают больший риск нетравматических переломов костей) [17]. При обследовании 48 неамбулаторных пациентов с этой формой ДЦП американские исследователи обнаружили значительное снижение минеральной плотности костей позвоночного столба по сравнению со здоровыми индивидами (усредненное z-число $-2,37 \pm 0,21$), а в 58% случаев z-число было меньше -2 . В анамнезе у 39% пациентов отмечались переломы конечностей; в этих случаях значения z-числа для плотности костей позвоночного столба были существенно ниже, чем у пациентов без указаний на имевшие ранее место переломы ($2,81 \pm 0,29$ против $-2,11 \pm 0,26$, $p = 0,05$). Среднее значение содержания в сыворотке крови 25-ОН-витамина D у пациентов со спастическим тетрапарезом составляло $29,6 \pm 1,9$ нг/мл (при норме $9,0-37,6$ нг/мл); у трех больных этот показатель был < 15 нг/мл. Данные, полученные W. King и соавт. (2003), подтверждают, что минеральная плотность костей у неамбулаторных пациентов с ДЦП существенно снижена [17].

А. Paradopoulos и соавт. (2008) отмечают высокую частоту встречаемости железодефицитной анемии среди пациентов с ДЦП, являющуюся, по их мнению, прямым следствием недостаточного потребления алиментарного железа [18]. При обследовании 108 пациентов в 33% случаев обнаружена гипохромная анемия, а у 38% детей — дефицит железа. Статистических различий по частоте встречаемости дефицита железа в зависимости от возраста не обнаруживалось; тесты, нацеленные на обнаружение скрытой крови и/или кишечных паразитов в кале, были отрицательными; уровни содержания фолиевой кислоты и витамина B₁₂ в крови соответствовали возрастной норме. Греческие исследователи также констатировали, что анемия и дефицит железа отмечены у 87 пациентов (95,6%), получавших жидкое питание, а среди детей, получавших обычную диету, анемия и железодефицит встречались гораздо реже — 18,8% и 22,3% пациентов соответственно. Авторы заключают, что высокая встречаемость анемии у пациентов с ДЦП — результат неадекватного потребления железа с пищей и его замедленной абсорбции, что предполагает необходимость в соответствующей дотации [18].

В обзоре N. Schoendorfer и соавт. (2010) рассматриваются публикации, посвященные обеспеченности детей с церебральными параличами витаминами и минеральными веществами, а также влияние дефицита различных микронутриентов на различные аспекты состояния их здоровья [19]. Авторы из Австралии подчеркивают, что детям с ДЦП свойственны затруднения с приемом пищи, которые оказывают негативное влияние на показатели их развития, общее состояние здоровья и ожидаемую продолжительность жизни. По их мнению, неоправданно мало исследований и публикаций посвящено микронутриентному статусу при ДЦП, в то время как основная часть научного поиска нацелена преимущественно на проблему энерготрат у этого контингента пациентов. В то же время признанная роль микронутриентов в поддержании клеточного гомеостаза всего организма диктует необходимость в фокусировании внимания и усилий исследователей в этой области [19].

Проблемы ожирения, гипотрофии/мальнутриции и обеспеченности микронутриентами у пациентов с ДЦП далеко не исчерпывают весь спектр вопросов, ассоциированных с нарушениями нутритивного статуса при этой группе болезней в различном возрасте. Так, в недавней публикации B. Dan (2016) рассматривается зависимость от питания церебральных функций и пластичности головного мозга у детей с церебральными параличами [20]. В свою очередь E. Herrera-Anaya и соавт. (2016) отмечают взаимосвязь между функциями

так называемой «грубой» моторики и нутритивным статусом у пациентов с ДЦП в детском возрасте [21].

В следующей части статьи будут рассмотрены состав тела при ДЦП, особенности нутритивного статуса при ДЦП на фоне клинического питания, а также влияние нарушений нутритивного статуса на желудочно-кишечный тракт и нервную систему. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Литература

1. Студеникин В. М., Турсунжуаева С. Ш. ДЦП и нейродиетология // Жизнь с ДЦП. Проблемы и решения. 2010. № 4 (8): 28–30.
2. Студеникин В. М. Детский церебральный паралич (ДЦП). Гл. 16. В кн.: Нейродиетология детского возраста (коллективная монография). М.: Династия, 2012. С. 242–251.
3. Bell K. L., Davies P. S. Body composition of ambulatory children with mild cerebral palsy // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 12 (2): S57.
4. Bandini L. G., Schoeller D. A., Fukugawa N. K. et al. Body composition and energy expenditure in adolescents with cerebral palsy or myelodysplasia // Pediatr. Res. 1991. Vol. 29 (1): 70–77.
5. Khattra P., Seearb M. Morbid obesity in a child with cerebral palsy // Dev. Med. Child Neurol. 2007. Vol. 49 (11): 875–876.
6. Rogozinski B. M., Davids J. E., Davis R. B. et al. Prevalence of obesity in ambulatory children with cerebral palsy // J. Bone Joint Surg. Am. 2007. Vol. 89 (11): 2421–2426.
7. Rimmer J. H., Yamaki K., Lowry B. M. et al. Obesity and obesity-related secondary conditions in adolescents with intellectual/developmental disabilities // J. Intellect. Disabil. Res. 2010. Vol. 54 (9): 787–794.
8. Rimmer J. H., Yamaki K., Davis B. M. et al. Obesity and overweight prevalence among adolescents with disabilities // Prev. Chronic Dis. 2011. Vol. 8 (2): A41.
9. Kwon D. G., Kang S. C., Chung C. Y. et al. Prevalence of obesity in ambulatory patients with cerebral palsy in the Korean population: a single institution's experience // Clin. Orthop. Surg. 2011. Vol. 3 (3): 211–216.
10. Park E. S., Chang W. H., Park J. H. et al. Childhood obesity in ambulatory children and adolescents with spastic cerebral palsy in Korea // Neuropediatrics. 2011. Vol. 42 (2): 60–66.
11. Peterson M. D., Gordon P. M., Hurvitz E. A. Chronic disease risk among adults with cerebral palsy: the role of premature sarcopenia, obesity and sedentary behaviour // Obes. Rev. 2013. Vol. 14 (2): 171–182.
12. Hung J. W., Hsu T. J., Wu P. C. et al. Risk factors of undernutrition in children with spastic cerebral palsy // Chang. Gung. Med. J. 2003. Vol. 26 (6): 425–432.
13. Karagiozoglou-Lampoudi T., Daskalou E., Vargiami E. et al. Identification of feeding risk factors for impaired nutrition status in paediatric patients with cerebral palsy // Acta Paediatr. 2012. Vol. 101 (6): 649–654.
14. Santos M. T., Batista R., Previtali E. et al. Oral motor performance in spastic cerebral palsy individuals: are hydration and nutritional status associated? // J. Oral Pathol. Med. 2012. Vol. 41 (2): 153–157.
15. Yakut A., Dinleyici E. C., Idem S. et al. Serum leptin levels in children with cerebral palsy: relationship with growth and nutritional status // Neuro Endocrinol. Lett. 2006. Vol. 27 (4): 507–512.
16. Hillesund E., Skranes J., Trygg K. U. et al. Micronutrient status in children with cerebral palsy // Acta Paediatr. 2007. Vol. 96 (8): 1195–1198.
17. King W., Levin R., Schmidt R. et al. Prevalence of reduced bone mass in children and adults with spastic quadriplegia // Dev. Med. Child Neurol. 2003. Vol. 45 (1): 12–16.
18. Papadopoulos A., Ntaios G., Kaiafa G. et al. Increased incidence of iron deficiency anemia secondary to inadequate iron intake in institutionalized, young patients with cerebral palsy // Int. J. Hematol. 2008. Vol. 88 (5): 495–497.
19. Schoendorfer N., Boyd R., Davies P. S. Micronutrient adequacy and morbidity: paucity of information in children with cerebral palsy // Nutr. Rev. 2010. Vol. 68 (12): 739–748.
20. Dan B. Nutrition, brain function, and plasticity in cerebral palsy // Dev. Med. Child Neurol. 2016. Vol. 58 (9): 890.
21. Herrera-Anaya E., Angarita-Fonseca A., Herrera-Galindo V. M. et al. Association between gross motor function and nutritional status in children with cerebral palsy: a cross-sectional study from Colombia // Dev. Med. Child Neurol. 2016. Vol. 58 (9): 936–941.



Bebi®

ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ

Идеальной пищей для грудного ребенка является молоко матери. Перед введением прикорма проконсультируйтесь со специалистом. Товар сертифицирован. Каша Bebi Premium «Гречневая с козьим молоком, обогащенная пребиотиками», с 4 мес.

НОВИНКА!



**Более 35 лет
заботы и любви!***

- 100% натуральные ингредиенты
- Произведено в Словении
- Без искусственных добавок и красителей, консервантов, ароматизаторов, ГМО

www.bebi.ru



*Bebi – зарегистрированная торговая марка компании DROGA KOLINSKA, Živilska industrija, d.d. с 06.06.1959г.

На правах рекламы

Современные возможности управления течением бронхиальной астмы

Т. А. Чеботарева¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Чебуркин, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, Москва

Резюме. Рассмотрено применение комбинированного способа вакцинопрофилактики гриппа с последовательным применением интерферона-альфа и противогриппозной вакцины у детей с бронхиальной астмой. Данный способ рекомендуется для иммунопрофилактики гриппа и острых респираторных инфекций детям с бронхиальной астмой и является важным компонентом эффективного управления течением данного заболевания.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, грипп, респираторные инфекции, иммунопрофилактика.

Abstract. The authors consider application of combined method of influenza immunoprophylaxis, with gradual application of interferon-alpha and anti-influenza vaccine in children with bronchial asthma. This method is recommended for immunoprophylaxis of influenza and acute respiratory infections in children with bronchial asthma and is important for efficient management of clinical course of this disease.

Keywords: children, bronchial asthma, influenza, respiratory infections, immunoprophylaxis.

Бронхиальная астма (БА) — распространенное хроническое заболевание дыхательной системы, которым страдают от 1% до 18% людей в различных странах [1]. Обострения БА провоцируются различными факторами, однако в детском возрасте наиболее частым триггером БА являются респираторные вирусные инфекции. Многочисленные исследования, касающиеся эпидемиологии, патофизиологии, клинической оценки БА, выявили, что вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, а также комменсальные бактерии играют существенную роль в развитии БА и активности заболевания [2]. Установлено, что респираторные вирусные инфекции вызывают обострение бронхиальной астмы более чем у 80% детей и по крайней мере от 30% до 40% взрослых пациентов. Наиболее частыми астма-ассоциированными вирусами являются респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, вирусы парагриппа и гриппа. Обострение бронхиальной астмы на фоне вирусной инфекции сопровождается усилением гиперреактивности бронхов, воспалением дыхательных путей, секрецией слизи. У больных при вирус-индуцированном обострении БА отмечены увеличение концентрации медиаторов аллергического воспаления: интерлейкинов, лейкотриенов, гистамина в бронхоальвеолярном секрете, крови, моче. Кроме того, респираторные вирусы, повреждая барьерную функцию эпителиальных клеток дыхательных путей и эндотелия сосудов, индуцируют нейтрофильную, лимфоцитарную и эозинофильную инфильтрацию слизистой и подслизистой оболочки бронхов а также усиливают синтез провоспалительных медиаторов и факторов эпителиальными, тучными и другими клетками, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор, RANTES, гистамин, молекулы межклеточной адгезии 1-го типа [3, 4]. Было также выявлено, что усиленной репликации вирусов в респираторном тракте

при БА способствуют дефекты вирус-индуцированной экспрессии интерферонов [5, 6].

У детей с атопией отмечается склонность к частым вирусным инфекциям. Существуют взаимосвязь между атопией, респираторными вирусами и развитием аллергической сенсibilизации. Вирусные инфекции являются наиболее частыми провоцирующими факторами бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста и обострений бронхиальной астмы. Кроме того, перенесенные в раннем возрасте тяжелые респираторные инфекции увеличивают риск развития бронхиальной астмы у детей старшего возраста [7, 8]. Существенную роль в развитии и течении БА у детей играет персистирующая инфекция. Так, обнаружена высокая инфицированность детей с бронхиальной астмой вирусными и бактериальными респираторными возбудителями, имеющая в основном ассоциативный характер. Показано, что латентное персистирование этих возбудителей способствует утяжелению хронического воспалительного процесса в бронхах, развитию вторичной иммуносупрессии, в формировании которой существенное значение может принадлежать нарушениям процессов апоптоза иммунных клеток [9]. В то же время у 30–50% пациентов симптомы бронхообструкции при бронхиальной астме возникают только на фоне острых респираторных заболеваний, вне которых характерных жалоб может и не быть. Причина в том, что острые респираторные инфекции выступают в роли неспецифических факторов, провоцирующих в уже сенсibilизированном организме развитие острых реакций в виде бронхоспазма, отека стенки бронхов и обтурации их просвета слизью [10].

Высокая восприимчивость к острым респираторным инфекциям (ОРИ) детей с бронхиальной астмой определяет особую актуальность профилактики гриппа и ОРИ именно у этих пациентов, которых обычно называют группой риска. С одной стороны, термин «группа риска» констатирует риск по частоте рекуррентных ОРИ, с другой — риск утяжеления основного заболевания и ухудшения каче-

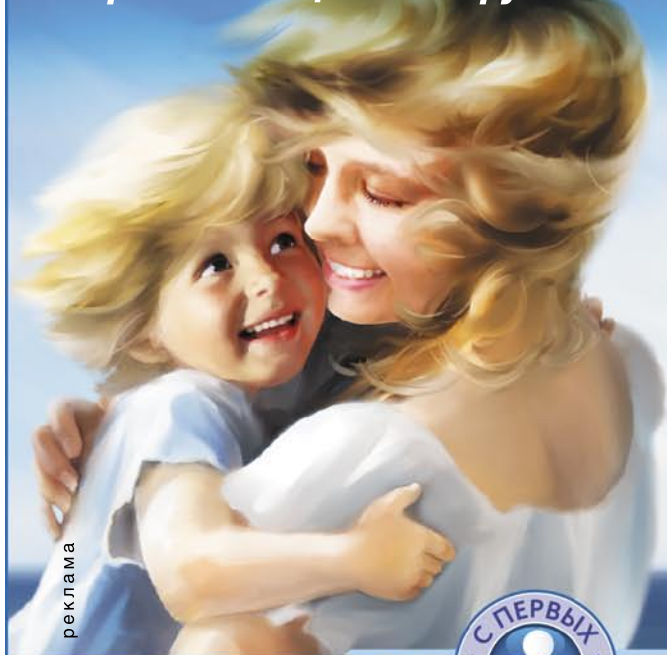
¹ Контактная информация: t_sheina@mail.ru

ства жизни при реализации ребенком острой инфекции. В наших собственных исследованиях показано, что у детей с бронхиальной астмой существует корреляция носительства респираторных вирусов на слизистой оболочке носа и изменений в клеточном звене иммунитета, а комбинированные с дефицитом фагоцитарной функции нейтрофилов адаптивные изменения характерны более чем для 68% пациентов. У детей с активной персистирующей вирусной инфекцией на фоне БА анализ иммунологических параметров позволил установить повышение спонтанной продукции ИФН- α , повышение числа естественных киллеров и их активированных форм. При этом мы установили, что часто болеющим детям с БА характерно снижение индуцированной продукции альфа-интерферона более чем в 5 раз — 50,2 [10,0; 75,6] пг/мл по сравнению с нормативным показателем для РФ 300 [100; 500] пг/мл, $p < 0,05$, что можно считать иммунологической основой рекуррентных респираторных инфекций [11].

Одним из важных инструментов улучшения качества жизни детей и взрослых является иммунопрофилактика. Согласно современным воззрениям наличие хронического заболевания не просто не является противопоказанием для ее проведения, а наоборот, это один из факторов, определяющих ее повышенную целесообразность [12]. Специфическая профилактика разработана только в отношении гриппа, при этом доказано, что противогриппозная вакцина оказывает стимулирующее влияние на формирование протективного иммунитета к более широкому спектру респираторных возбудителей. По этой причине вакцинация против гриппа способствует сокращению числа смешанных инфекций с участием вируса гриппа, а также к снижению частоты и тяжести последующих ОРИ. Хронические заболевания оказывают негативное влияние на противогриппозный иммунитет. Так, среди детей с бронхиальной астмой число серонегативных, обследованных нами в преддверии эпидемического сезона 2007/2008, составило 54,5% к штамму А (H1N1), 41,1% к штамму А (H3N2) и 51,1% к штамму вируса В, то есть половина детей не имели специфического анамнестического иммунитета ни вследствие эпидемической циркуляции вирусов, ни вследствие противогриппозной вакцинации в предшествующий сезон заболеваемости. Нами было установлено негативное прогностическое значение БА в отношении длительности анамнестического противогриппозного иммунитета: среднегеометрический титр антител к штамму гриппа А (H3N2) у детей с легким течением заболевания до вакцинации составлял 4,8 [3,3; 5,3], тогда как у детей с тяжелым течением БА — 3,3 [1,1; 4,3], $p < 0,05$, то есть имело место «угасание» противогриппозного иммунитета к началу следующего эпидемического сезона. Аналогичная тенденция отмечалась в отношении других штаммов вируса гриппа. Установленные нами особенности иммунитета, а также значительно более «короткая иммунологическая память» в отношении респираторных возбудителей у часто болеющих детей с БА определяют алгоритм дифференцированного выбора тактики иммунопрофилактики столь распространенной и важной группы заболеваний, в том числе вакцинопрофилактики гриппа. Доказанная в многочисленных исследованиях иммуномодулирующая активность ИФН- α характеризует его как идеальный вакцинный адъювант. Интерферон стимулирует пролиферацию и созревание дендритных клеток, на поверхности которых усиливается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости класса I и других костиму-

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и уrogenитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).



БЛОКИРУЕТ

размножение вируса



ЗАЩИЩАЕТ

здоровые клетки от заражения



ВОССТАНАВЛИВАЕТ

баланс иммунной системы



РАЗРЕШЕН детям с первых дней жизни и будущим мамам с 14 недели беременности



СОЧЕТАЕТСЯ с другими противовирусными и антибактериальными препаратами



для медицинских работников и фармацевтов

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su



лирующих молекул, что приводит к активации цитотоксических лимфоцитов и усилению антителообразования [13].

Способ вакцинопрофилактики гриппа, разработанный нами, заключается в назначении препарата Виферон® суппозитории за 5 дней до плановой вакцинации. Препарат вводится ректально 2 раза в сутки для детей от 4 до 7 лет в дозе 150000 МЕ в суппозитории, от 7 до 16 лет — 500000 МЕ (основная группа) (рис.). На 6-й день вводится противогриппозная вакцина Инфлювак®. Детям группы сравнения применен способ вакцинации против гриппа по стандартной методике (группа сравнения). Впервые получающим вакцину детям показано введение второй дозы через 1 месяц.

Включение препарата Виферон® суппозитории в комплексную профилактику гриппа и ОРИ существенно снизило частоту интеркуррентных заболеваний — в 4,7 раза. У всех детей, получавших Виферон®, до введения вакцины отмечалось гладкое бессимптомное течение вакцинального периода. Катамнестическое наблюдение за вакцинированными детьми в течение 6 месяцев выявило выраженный профилактический эффект комбинированного способа вакцинопрофилактики в отношении последующих ОРИ, что характеризовалось снижением заболеваемости в 1,2 раза по сравнению с вакцинированными стандартным способом детьми с БА. 19,2% часто болеющих детей с БА перешли в категорию эпизодически болеющих, что зарегистрировано нами в 1,6 чаще и свидетельствует о дополнительном преимуществе данного метода вакцинации. Выявлено положительное влияние комбинированной противогриппозной вакцинации на тяжесть и длительность клинических проявлений ОРИ у детей с БА: заболевания регистрировались либо в легкой форме (42% детей основной группы против 14,2% в группе сравнения, $p < 0,05$), либо выраженность клинических симптомов имела «обрывающий» характер ($1,8 \pm 0,1$ дня в основной группе и $6,1 \pm 0,7$ дня в группе сравнения, $p < 0,001$). Не выявлено взаимосвязи развития бронхообструктивного синдрома и заболевания ОРИ ни в одном случае у детей основной группы. При этом в группе сравнения бронхообструктивный синдром отмечался в половине случаев ОРИ у детей группы сравнения. Частота обострений БА у детей основной группы также снизилась по сравнению с частотой обострений в группе сравнения — 0,5 [0,4; 0,6] и 1,0 [0,9; 1,5], $p > 0,05$. Достоверно реже в 2,7 раза госпитализировались в стационар по поводу обострения БА дети, получившие комбинированную вакцинопрофилактику.

Ни в одном случае у заболевших гриппом детей обеих групп обострения БА не зарегистрировано.

Таким образом, можно достоверно утверждать, что комбинированный способ вакцинопрофилактики гриппа с последовательным применением препарата Виферон® суппозитории и противогриппозной вакцины Инфлювак® у детей с бронхиальной астмой обладает рядом преимуществ:

- высокой профилактической эффективностью в отношении частоты и тяжести интеркуррентных ОРИ, в т. ч. у часто болеющих детей;
- эпидемиологической эффективностью — заболеваемость гриппом и другими острыми респираторными инфекциями снижается в 2,5 раза;
- положительным влиянием на тяжесть и длительность ОРИ в эпидемиологический сезон;
- положительным влиянием на тяжесть приступа бронхиальной астмы и, как следствие, на уменьшение объема терапии приступа;
- экономической эффективностью, которая выражается снижением частоты госпитализаций в стационар во время приступа бронхиальной астмы.

Комбинированный способ вакцинопрофилактики гриппа с последовательным применением препарата Виферон® суппозитории и противогриппозной вакцины рекомендуется для иммунопрофилактики гриппа и острых респираторных инфекций детям с бронхиальной астмой и является важным компонентом эффективного управления течением данного заболевания. ■

Литература

1. Global Initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma Management and prevention (update 2015). URL: <http://www.ginaasthma.com>.
2. Tregoning J.S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology and immunology // Clin. Microbiol. Rev. 2010. № 23. P. 74–98.
3. Yamaya M. Virus infection-induced bronchial asthma exacerbation // Pulm Med. 2012, vol. 2012. Article ID 834826, 14 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/834826>.
4. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста // Практическая медицина. 2014; 9 (85): 82–89.
5. Wark P.A. B., Johnston S. L., Bucchieri F. et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus // Journal of Experimental Medicine. 2005, vol. 201, №. 6, p. 937–947.
6. Genne H.A. Бронхиальная астма у детей. Направления в совершенствовании ведения пациентов // Медицинский совет. 2013; 11: 26–32.
7. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд. М., 2012. 184 с.
8. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. М., 2015. 144 с.
9. Булгакова В.А., Балаболкин И.И., Катосова Л.К. и др. Персистирующая вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2011; 2 (25): 6–11.
10. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Белевский А.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы // Пульмонология. 2014; 2: 11–32.
11. Чеботарева Т.А., Зайцева О.В., Рычкова Т.И. Клинико-иммунологическая эффективность вакцинации против гриппа у детей с бронхиальной астмой // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 56 (4): 41–46.
12. Галицкая М.Г., Баранова-Намазова Л.С. Особенности вакцинации детей с хроническими заболеваниями // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2011; 1: 22–24.
13. Шамшеева О.В. Вакцинация и здоровье человека // Детские инфекции. 2015; 14 (4): 6–12.

Новый взгляд на патогенетическую значимость применения ингаляционных препаратов в профилактике острых респираторных заболеваний

Д. Д. Панков¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. С. Ковригина, кандидат медицинских наук

И. В. Ключникова

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

Резюме. В статье представлены результаты исследований по применению композиции натуральных эфирных масел для лечения и профилактики острых респираторных заболеваний у детей, посещающих детские организованные коллективы. Выявлены хорошая переносимость и высокая эффективность ингаляций.

Ключевые слова: дети, острое респираторное заболевание, частые респираторные инфекции, лимбическая система, лечение, профилактика, композиция эфирных масел.

Abstract. The article presents the results of clinical trial of inhaled administration of the composition of natural essential oils in the treatment and prevention of acute respiratory diseases in children attending children's organized groups. Good tolerance and high efficiency of inhalations is revealed.

Keywords: children, acute respiratory disease, recurrent respiratory infections, limbic system, therapy, prevention, inhalation, composition of essential oils.

Летучие растительные вещества традиционно используются в народной медицине при лечении простудных явлений. С давних времен замечено, что ингаляции с использованием масел эвкалипта, мяты, можжевельника и других растений способствуют регрессу симптомов, вызванных острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), и благоприятствуют их профилактике в то время года, когда риск особенно высок. Хорошо известна традиция использовать с профилактической целью эти масла в парной бане, где их ингаляционное воздействие особенно выражено.

В начале XX века, с развитием фармакологии как академической науки, удалось выявить секретируемые этими растениями фракции летучих веществ, названные в 1928 г. Б. П. Токиным «фитонцидами» или «нативными антимикробными веществами растений». Выяснилось, что фитонциды высших растений влияют на микроорганизмы и на иммунные реакции: фагоцитоз, воспаление, антигенную

реактивность [1], усиливают проникновение антибиотиков через клеточные мембраны организма человека и тем самым дают возможность снизить дозы лекарственных препаратов [2].

Во второй половине XX века американским исследователем Паулем Мак-Лином было сформулировано представление о лимбической системе как о совокупности структур головного мозга, отвечающей за регуляцию работы всех систем и органов [3]. По мнению физиологов лимбическая система запускает вегетативные и соматические реакции, обеспечивающие адекватное приспособление организма к внешней среде, т. е. адаптацию и сохранение гомеостаза [4]. При этом лимбическая система самым тесным образом связана с обонятельной корой головного мозга. Одновременно она является высшим отделом вегетативной нервной системы. Адаптация — ключевой фактор, обеспечивающий саногенез в том виде, в котором его определяли ведущие отечественные патофизиологи С. М. Павленко [5–7] и Г. Н. Крыжановский [8]. Следовательно, между состоянием лимбической системы, адаптивными возможностями организма, саногенезом и вегетативной нервной

системой имеется тесная взаимосвязь. При этом Г. Н. Крыжановский указывает, что патологический процесс переходит в болезнь в том случае, если нарушаются механизмы адаптации организма, общего гомеостаза, антагонистической регуляции и саногенеза [8].

Необходимо иметь в виду, что в лимбической системе имеется тесная взаимосвязь между периферическим (рецепторным) отделом обонятельного анализатора и регуляторными механизмами центральной нервной системы, обеспечивающими адаптацию и саногенез. Есть основания полагать, что идущая от обонятельных рецепторов афферентная импульсация влияет на тонус других отделов лимбической системы, на степень адаптации организма и его саногенетической активности. Об этом свидетельствует большой опыт использования ароматических средств в бытовой сфере, народной медицине, а также для оптимизации работоспособности человека [1, 2]. Но возможен и обратный эффект, который мы (Д. Д. Панков) уже описывали в публикациях: на фоне респираторной инфекции, связанной с ринитом и частичной блокадой обонятельных рецепторов, афферентная обонятельная

¹ Контактная информация:
schoolmed@yandex.ru

импульсация снижается и вместе с этим происходит ослабление саногенетической активности организма, растет риск заболеваемости [9, 10]. Подобный механизм может проявлять себя в группе часто болеющих детей (ЧБД). Таким образом, возникает порочный круг: ринит — снижение активности рецепторов слизистой носа — уменьшение индуцируемого ими потока афферентных импульсов в направлении лимбической коры головного мозга — снижение тонуса лимбической системы — дисрегуляторный синдром — дезадаптация — снижение саногенетических свойств организма — рецидивы респираторной патологии — ринит.

В свете этого подхода становится ясно, что санация и стимуляция слизистой носовой полости оказывают не только местное положительное воздействие, но одновременно влияют через лимбическую систему на центральную нервную систему, повышая саногенетическую активность организма и снижая вероятность рецидивов ОРЗ [10, 11]. Этот факт подтверждает обоснованность включения ингаляционной терапии в стандарты оказания помощи детям с ОРЗ [12]. Кроме того, ингаляционная терапия представляет большую ценность в первичной профилактике простудных заболеваний у детей разного возраста [13, 14], особенно когда речь идет о комплексном ароматерапевтическом воздействии комбинации нескольких эфирных масел в рамках одного средства, как это, например, имеет место в ингаляционном средстве Масло Дыши, содержащем комбинацию эфирных масел, подобранных в определенной пропорции [15]. О его влиянии на лимбическую систему свидетельствует то, что ингаляции этого масла не только улучшают состояние верхних отделов дыхательных путей, но и гармонизируют психические функции, повышают качество жизни и адаптивный статус [11, 16].

До сих пор лечение детей, регулярно переносящих ОРЗ и относящихся к группе ЧБД, закономерно сводилось к санации ЛОР-органов. Но этот подход не обеспечил качественного сдвига в изучении данной проблемы. И хотя ряд исследователей связывают существование ЧБД с феноменом раннего школьного возраста [17], более пристальный взгляд показывает, что в дальнейшем ситуация не улучшается, просто дети с одним или несколькими хроническими заболеваниями переходят в третью группу здоровья.

В связи с этим изучение центральных механизмов патогенеза у ЧБД, воздей-

ствие на которые может способствовать укреплению их саногенеза, повысить работоспособность в образовательных учреждениях, приобретает особую актуальность [18].

Исходя из данных представлений, целью нашей работы было сравнить эффективность профилактики ОРЗ у ЧБД с использованием стандартных схем, а также с помощью средств, включающих ингаляцию эфирными маслами, предполагая наличие у них возможности стимуляции саногенетической системы через центральные механизмы.

Пациенты и методы исследования

Исследование проводилось на базе дневного стационара детской городской поликлиники № 150 г. Москвы. В течение 6 месяцев под наблюдением находился 101 ребенок в возрасте от 5 до 11 лет (средний возраст составил 7 лет), из них 57 (56,5%) — мальчики и 44 (43,5%) — девочки.

Это были дети, находящиеся под наблюдением педиатра по поводу частых респираторных инфекций, кратность которых составляла 5–8 раз в год. Во многих случаях ОРЗ осложнялись бактериальными процессами. Ни один из пациентов не страдал тяжелыми, клинически значимыми хроническими неврологическими, эндокринологическими, сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными, печеночными и почечными заболеваниями. Часть детей имели в анамнезе хроническую ЛОР-патологию (аденоидит, тонзиллит), причем количество таких пациентов было равным в обеих группах. Было получено информированное согласие в письменной форме от законного представителя каждого ребенка.

В ходе рандомизации все пациенты были разделены на основную группу (51 человек), где в комплекс стандартных профилактических мероприятий были включены ингаляции Маслом Дыши, и контрольную группу (50 пациентов), в которой ингаляции не применялись.

Все дети ($n = 101$) в процессе лечения на базе дневного стационара детской городской поликлиники получали базовую терапию, включающую массаж, физиотерапию, дыхательную гимнастику, витаминотерапию, посещение галокамеры, симптоматическую терапию. В течение курса базовой терапии (10–14 дней) дети посещали дневной стационар ежедневно, за исключением выходных. В период проведения

исследования ни один из пациентов не получал медикаментов на основе стероидов и антибиотиков.

Ингаляции композицией эфирных масел Масло Дыши у пациентов, включенных в основную группу, проводились в комнате ароматерапии с помощью аппарата «Фитотрон», распыляющего 3 капли эфирного масла в течение 20 минут. Каждый пациент из этой группы получил упаковку, содержащую исследуемое средство Дыши, для самостоятельного применения на дому (нанесение 3 капель масла на мягкую игрушку, носовой платок, одежду ребенка). Таким образом, пациенты получали ингаляции ежедневно двукратно: один раз на базе дневного стационара, второй раз дома, с помощью родителей. По окончании курса базовой терапии наблюдение за каждым пациентом из обеих групп продолжилось на протяжении 6 месяцев. Причем основная группа в течение двух месяцев продолжала получать ингаляции Масла Дыши в домашних условиях с профилактической целью.

В нашей предыдущей публикации мы сообщали о первых результатах нашего исследования, когда спустя 3 месяца от начала наблюдения были зафиксированы хорошие результаты лечения [11]. Отмечена удовлетворительная переносимость и безопасность Масла Дыши: отсутствие аллергических и других нежелательных реакций, технических трудностей в применении препарата. Зафиксировано улучшение общего состояния детей в обеих группах, причем в основной группе, получающей ингаляции Масла Дыши, суммарный балл клинических проявлений был значительно ниже, чем в контрольной группе. Улучшение самочувствия, настроения и сна у детей из группы, получающей ингаляции, позволило исследователям предполагать благотворное воздействие ингаляции эфирных масел на эмоциональную сферу. Таким образом, оценка краткосрочного воздействия ингаляций Масла Дыши на общее состояние и частоту острых респираторных инфекций у детей из группы ЧБД была многообещающей. Исследователи продолжили наблюдение за пациентами обеих групп на протяжении полугода и оценили кратность заболеваний, тяжесть их течения, наличие или отсутствие бактериальных осложнений.

Результаты и их обсуждение

Для часто болеющих детей, склонных к экссудативным процессам, к гипертро-



Таблица 1

Характеристика заболеваемости ОРЗ за эпидемические периоды предыдущего (до начала терапии) и текущего года (по окончании терапии), n = 101

Количество ОРЗ	Основная группа, Масло Дыши, n = 51	Контрольная группа, n = 50
Сокращение эпизодов по сравнению с предыдущим годом, %	63	46
Остались в группе диспансерного наблюдения, человек (% от группы)	14 (28%)	18 (35%)

фии лимфоглоточного кольца, затяжному течению заболевания, субклиническому носительству патогенной и условно-патогенной флоры, а также развитию бактериальных осложнений, одной из основных задач является ликвидация или сокращение этих нежелательных явлений. Из анамнеза пациентов было известно, что в течение эпидемического периода предшествующего исследованию года осложнения ОРЗ отмечались в 61% случаев среди детей основной группы и в 52% случаев среди детей контрольной группы. В обеих группах встречались дети с двумя и большим количеством осложнений.

В обеих группах наблюдения оценивалось количество ОРЗ с вовлечением в процесс ЛОР-органов и развитием прочих осложнений респираторной инфекции. Оценивалась также кратность одного и того же осложнения при разных эпизодах ОРЗ, поскольку многие дети из группы часто болеющих имеют тенденцию к формированию «привычной» зоны бактериальных осложнений.

В означенный период ОРЗ перенесли 29 детей, из них 10 пациентов основной и 19 пациентов контрольной группы. То есть количество заболевших на фоне получения профилактического лечения составило 19,6% в группе, получавшей ингаляции Маслом Дыши, и 38% в группе, получавшей альтернативные препараты.

При возникновении ОРЗ оценивалась тяжесть его течения, при этом в группе, получавшей ингаляции Маслом Дыши, отмечалось легкое течение заболевания в 70% случаев, в контрольной группе — только у 47% заболевших (рис. 1).

При сравнении средней продолжительности каждого ОРЗ выявились следующие различия: в основной группе — $7,3 \pm 2,3$ дня, в контрольной группе — $9,3 \pm 4,3$ дня ($p < 0,01$).

На фоне возникших ОРЗ бактериальные осложнения отмечались у детей из группы, получавшей ингаляции Маслом Дыши, в 3 раза реже по сравнению с контрольной группой.

Также среди детей из контрольной группы выявлены пациенты с обострением хронических заболеваний, в частности, с ухудшением течения аденоидита у 8% пациентов. Проявлений иных болезней или осложнений существующих хронических заболеваний на фоне лечения Маслом Дыши ни у одного из пациентов не отмечалось. Все это позволило сократить количество дней, пропущенных ребенком в образовательном учреждении по болезни. У исследователя появилась возможность вакцинировать в соответствии с календарем профилактических прививок тех пациентов, иммунизация которых была затруднена ввиду частых респираторных инфекций.

Поскольку критерием включения/исключения под наблюдение

в диспансерную группу ЧБД является заболеваемость респираторной патологией, было необходимо фиксировать сезонную кратность заболевания ОРЗ как с осложнениями, так и без них. Для оценки эффекта от включения в план терапии ингаляций Масла Дыши в конце исследования оценивалась кратность и тяжесть ОРЗ за эпидемический сезон текущего года в сравнении с аналогичным периодом предыдущего года.

Выявлено сокращение полугодовой заболеваемости ОРЗ в эпидемический сезон после проведенной терапии у всех пациентов. На 46% реже болели дети, получавшие базовую терапию, и на 63% — в группе, получавшей дополнительно ингаляции Маслом Дыши. Под диспансерным наблюдением для дальнейшей коррекции заболеваемости по окончании цикла терапии остались 28% детей из основной группы и 35% детей из контрольной группы (табл. 1).

Полученные данные отражены в диаграмме, демонстрирующей сокращение полугодовой заболеваемости ОРЗ после проведенной терапии (рис. 2). За период лечения и после проведенной терапии кратность и тяжесть инфекционных процессов уменьшилась в группе, получавшей ингаляции Маслом Дыши, в 2,75 раза и в контрольной группе в 1,87 раза.

Особо следует отметить хорошую переносимость ингаляций Маслом Дыши.

Таблица 2

Оценка субъективных признаков, отмеченных в анкетах родителей пациентов, получавших ингаляционную терапию, n = 51

Характеристика	Основная группа	
	Человек	%
Хорошая общая переносимость	51	100
Улучшение самочувствия	33	64,7
Стабилизация настроения	24	47
Нормализация сна	12	23,5
Удобство применения	51	100

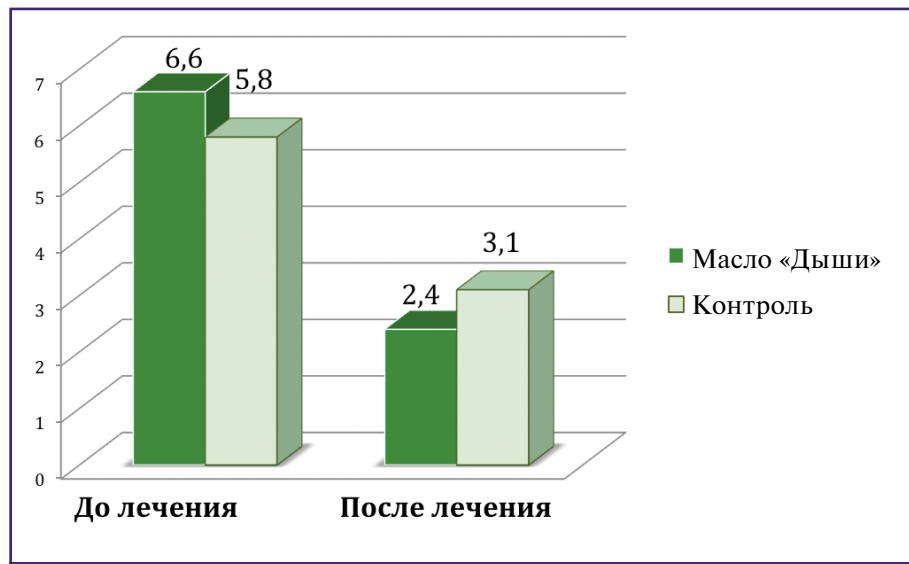


Рис. 2. Средняя кратность ОРЗ на одного пациента за эпидемические периоды до начала и по окончании терапии, n = 101

Не было ни одного случая нежелательных явлений, включая аллергические реакции. Среди детей, получавших ингаляции Масла Дыши, были в том числе 5 пациентов с диагнозом «атопический дерматит». У этих детей также не возникло обострения аллергического заболевания. Важно и то, что технических трудностей в применении Масла Дыши отмечено не было. Родители пациентов 5–7 лет, посещающих детское дошкольное учреждение, отметили удобство применения Масла Дыши. Дети более старшего возраста могли использовать его самостоятельно. Органолептические свойства Масла Дыши всеми участниками были оценены хорошо, отказов от ингаляционных процедур не было. Анализ заполненных родителями опросников продемонстрировал стабилизацию настроения, нормализацию сна у детей, получавших ингаляционную терапию (табл. 2).

Таким образом, применение ингаляционной терапии в виде препарата Масло Дыши для профилактики ОРЗ выявило более заметные тенденции к укреплению здоровья в группе ЧБД по сравнению с группой, где ингаляции не использо-

вались. При этом есть основания полагать, что ингаляционная терапия воздействовала не только на ЛОР-органы, но и на центральные механизмы, о которых мы писали выше. Об этом свидетельствует информация о стабилизации настроения у половины детей основной группы, улучшении у них сна. С этой же точки зрения можно оценивать результаты катамnestического наблюдения основной группы ЧБД: полуторакратное сокращение заболеваемости острой респираторной патологией и трехкратное сокращение количества бактериальных осложнений за наблюдаемый период у детей, использовавших ингаляции эфирными маслами. По сравнению с прошлым эпидемическим сезоном отмечено сокращение в 2,75 раза кратности заболеваний ОРЗ у детей, применявших ингаляции Маслом Дыши. Данные результаты, вероятно, связаны с повышением у этих детей активности саногенетической системы, что возможно только во взаимодействии с регуляторными центрами. А это, в свою очередь, позволяет, руководствуясь материалами данного исследования, предположить еще один важный патогенетический эффект

ароматерапии и рекомендовать использование ингаляций эфирными маслами, в том числе при реабилитации ЧБД. ■

Литература

1. Солдатченко С. С., Кащенко Г. Ф., Пидяев А. В. Ароматерапия. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами. Симферополь: Таврида, 2002.
2. Николаевский В. В., Еременко А. Е., Иванов И. К. Биологическая активность эфирных масел. М.: Медицина, 1987.
3. Психофизиология / Под ред. Александрова Ю. И., 3 изд. СПб.: Питер, 2011. С. 150.
4. Циркин Н. А., Цапков В. М. Нормальная физиология. Издательство «МИА», 2007.
5. Павленко С. М. Патогенез и саногенез болезней // Терапевт. арх. 1965. № 3. С. 115–120.
6. Павленко С. М. // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1967. № 3. С. 91–95.
7. Павленко С. М. // Сов. медицина. 1980. № 10. С. 93–96.
8. Крыжановский Г. Н. В кн. Санология. М.: Наука, 2014. 285 с.
9. Панков Д. Д., Ключникова И. В., Бородулина Т. А., Петровичева Н. Л., Хаматханова Е. М. Дизрегуляторные расстройства у детей и подростков. Методические рекомендации. М., 2008.
10. Ковригина Е. С., Панков Д. Д. Концепция профилактики респираторных инфекций у часто болеющих детей // Практика педиатра. 2014; 5: 9–12.
11. Панков Д. Д., Ковригина Е. С., Ключникова И. В. Ингаляционные методы терапии в профилактике простудных заболеваний у часто болеющих детей // Лечащий Врач. 2015; 9: 108–110.
12. Приказ МЗ РФ от 9.11.12 г. № 798н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при острых респираторных заболеваниях средней степени тяжести».
13. Черная Н. Л., Шубина Е. В. Опыт использования ароматерапии для оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения // Consilium Medicum. Педиатрия. 2012; 3: 18–23.
14. Петрушина А. Д. и др. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРЗ у детей // Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (2): 180–183.
15. Радиг Е. Ю., Богомильский М. Р., Ермилова Н. В. Ингаляции эфирными маслами — способ профилактики респираторных вирусных инфекций в организованных детских коллективах // Лечащий Врач. 2009; 9: 92–94.
16. Локишина Э. Э. Применение ингаляций эфирными маслами в терапии и профилактике острых респираторных заболеваний у детей // Фарматека. 2013; 15: 68–72.
17. Михеева А. А. Психологические особенности часто болеющих детей. Автореф. дисс. канд. психол. наук. М., 1999.
18. Арина Г. А., Коваленко Н. А. Часто болеющие дети. Какие они? // Школа здоровья. 1995; 2 (3): 116.

ПРОФИЛАКТИКА ПРОСТУДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Масло Дыши

Композиция эфирных масел для пассивных ингаляций

- На 65% уменьшает вероятность заболевания ОРВИ¹.
- Способствует развитию местного иммунного ответа².
- Не вызывает привыкания, обладает низкой реактогенностью.

ОБЩЕЕ НЕДОМОГАНИЕ



Дыши напиток с липой для детей

Обильное питье без парацетамола

- Напиток с экстрактами цветков липы и ромашки, цинком и витамином С.
- Компоненты препарата:
 - Обладают противовоспалительными, антимикробными и антиоксидантными свойствами.
 - Стимулируют защитные реакции организма.

ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЕ, КАШЕЛЬ



Дыши согревающий гель для детей

Композиция из 5 эфирных масел, левоментола и барсучьего жира

- Барсучий жир активизирует кровообращение и оказывает согревающее действие.
- Эфирные масла геля обладают противовирусными, противовоспалительными и обезболивающими свойствами.



ЗАЛОЖЕННОСТЬ НОСА, НАСМОРК

Пластырь-ингалятор Дыши

Медицинское изделие

- Нормализует дыхание при заложенности носа, облегчает засыпание.
- Содержит 5 эфирных масел и левоментол.
- Действует до 8 часов.



ДИСКОМФОРТ В ГОРЛЕ

Дыши пастилки с медом и ромашкой для детей

- Пастилки на основе натуральных компонентов при дискомфорте в горле.



АКВИОН
www.akvion.ru

Подробная информация на сайте масло-дыши.рф

¹ Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Кайб И.Д., Мальченко Л.А., Ушакова С.А. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Том 11. – № 2.

² Красавина Н.А., Биянов А.Н., Старцева С.Е. Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями // Лечащий врач. – 2011. – Октябрь. – № 9.

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией.

Реклама

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Микоплазмоз — триггер в формировании соматической патологии у детей

Ф. С. Харламова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Шамшева*, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Воробьева*

Ю. В. Романова**

Н. Л. Вальтц**

А. В. Денисова***

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

** ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

*** Многопрофильная клиника Vessel Clinic, Москва

Резюме. Авторами статьи на основе данных фундаментальных исследований и собственных наблюдений сделана попытка описать основные свойства микоплазм, эпидемиологию, клинические проявления различных вариантов течения микоплазмоза и лечения у детей.

Ключевые слова: дети, микоплазменная инфекция, лечение.

Abstract. Basing on the data of fundamental studies and their own observations, the authors of this publication attempt to describe the main characteristics of mycoplasma, epidemiology, clinical manifestations of different variants of mycoplasmosis and its treatment in children.

Keywords: children, mycoplasmal infection, treatment.

Микоплазменная инфекция является распространенным инфекционным заболеванием в человеческой популяции, характеризуется высокой частотой заболеваемости и особенностями течения в детском возрасте. Последнее требует привлечения внимания и углубления представлений об этой инфекции у педиатров, инфекционистов и врачей семейной медицины.

Несмотря на то, что объективных сведений об удельном весе микоплазмозов в России нет, любой практикующий врач амбулаторного или стационарного звена здравоохранения, особенно среди детского населения, с расширением диагностических лабораторных возможностей на этапе скринингового обследования больного, довольно часто сталкивается с микоплазменной инфекцией.

Основной вопрос, возникающий при интерпретации результатов обследования, — как расценивать инфекционный процесс с позиций его активности, необходимости выбора этиотропного препарата и оптимизации терапии.

Микоплазменная инфекция — острое зооантропонозное заболевание, вызываемое граммотрицательными бактериями, сопровождающееся различными воспалительными поражениями респираторного, урогенитального трактов, суставов, кроветворной и нервной систем, а при генерализации процесса — развитием ДВС-синдрома с поражением жизненно важных органов.

Первые сообщения о микоплазмах появились в конце XIX века, когда был выделен патогенный представитель семейства — возбудитель гнойной бычьей плеввропневмонии *Pleuropneumoniae organism*. В отдельную группу микро-

организмов микоплазмы были выделены в 1898 г. и назывались плеввропневмония-подобные организмы (ППО). В 1929 г. Е. Новаком предложено название этих патогенов — микоплазмы. Длительное время их относили к вирусам. В 1942 г. М. Д. Итон описал возбудителя «атипичной пневмонии», считая его вирусом, размером 180–250 нм, который пассировался при инокуляции на куриных эмбрионах. В 1961 г. В. Marmion и G. Goodborn высказали предположение о том, что агент Итона является микоплазмой. R. Chenock с соавт. в 1962 г. доказали микоплазменную природу агента Итона, выделив чистую культуру микоплазм на бесклеточной среде, и дали ей название *Mycoplasma pneumoniae*. Согласно решению Таксономического комитета по номенклатуре микроорганизмов (Фрейбург–Мюнхен, 1978) все микоплазмы объединены в самостоятельный класс *Mollicutes*, который подразделяется на 3 порядка, 6 родов. Семейство *Mycoplasmataceae*, наиболее изученное, разделяют на 2 рода: *Mycoplasma*, включающий в себя около 100 видов, и *Ureaplasma*, насчитывающий 3 вида. Все известные подвижные микоплазмы патогенны для человека и животных. В настоящее время известно о 12 видах микоплазм, для которых человек является естественным хозяином: *M. buccale*, *M. faucium*, *M. fermentans*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. incognitis*, *M. arthritis*, *M. lipophilum*, *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarium*, *M. urealiticum*, *M. primatum* [1].

Микоплазмы лишены компонентов клеточной стенки X-E диаминопимелиновой кислоты и мукопептидного комплекса, что обуславливает их полиморфизм (кольца, гранулы, сферическая форма). Они способны к автономному росту и репродукции. Размеры их колеблются от 0,1 до 10 мк.

Колонии микоплазм разнообразны по своей форме и могут быть представлены многочисленными элементами: мелкими палочками, коккоподобными клетками, шаровидными тела-

¹ Контактная информация: kharlamova47@bk.ru

ми, нитевидными и ветвистыми структурами разной длины. Благодаря разнообразию форм микоплазмы могут адсорбироваться на любых клетках эукариот (эритроцитах, реснитчатом эпителии бронхов, сперматозоидах и др.), размножаться на их поверхности и в межклеточных пространствах.

Микоплазмы покрыты трехслойной цитоплазматической мембраной. В их цитоплазме диффузно распределены нуклеиновые кислоты в виде нитей ДНК, РНК и рибосомы. С помощью актиноподобного белка микоплазмы прикрепляются к мембранам клеток. Эти патогены являются факультативными мембранными паразитами. Разнообразие микоплазм делает их схожими с вирусами (но в отличие от последних они способны к размножению на искусственных питательных средах), а по морфологии и клеточной организации микоплазмы сходны с L-формами бактерий. Возбудители выделяют экзотоксин, а в некоторых случаях и нейротоксин, оказывающие первичное токсическое действие на нервную и сердечно-сосудистую системы, повышая проницаемость гематоэнцефалического барьера. Микоплазмы окрашиваются по Романовскому нейтральным красным, акридином оранжевым, а также при ШИК-реакции [1].

В 1980 г. Н. Brunner с соавт. воспроизведен был экспериментально респираторный микоплазмоз. Выделение микоплазм из половых путей человека послужило первым свидетельством того, что микроорганизмы данной группы способны паразитировать в организме человека, что повлекло за собой широкомасштабные исследования, в ходе которых было показано, что микоплазмы паразитируют в слизистых дыхательного тракта и мочеполовых путей. Еще в 1965 г. сообщалось о способности микоплазм вызывать в клетках хромосомные изменения, затрагивающие процессы размножения, иммуносупрессию и онкогенную трансформацию клеток при смешанных микоплазма-вирусных инфекциях [2].

Инфицированность населения микоплазмами колеблется от 9% до 70%. Доля микоплазменной инфекции среди заболеваний респираторного тракта по данным различных авторов колеблется от 4,9% до 67%. Отмечаются ежегодные сезонные подъемы заболеваемости в холодное время года, эпидемии повторяются каждые 3–5 лет. При эпидемических подъемах увеличивается число заболевших микоплазмозом до 20–40% к общему числу в структуре других респираторных инфекций. Обследование групп недоношенных и доношенных новорожденных свидетельствует о том, что в 53% проб сыворотки недоношенных и в 42% — доношенных новорожденных имеются антитела к микоплазме, что указывает на возможность трансплацентарной передачи антител, а также на то, что около 50% женщин к периоду беременности или во время таковой инфицированы микоплазмами. Широкое распространение урогенитальных микоплазм и их частое выявление у практически здоровых людей затрудняет решение вопроса о роли этих микроорганизмов в патогенезе заболеваний урогенитального тракта. С точки зрения одних исследователей они относятся к абсолютным патогенам, а других — к условно-патогенным микроорганизмам. С наибольшей частотой урогенитальный микоплазмоз регистрируется среди лиц с повышенной половой активностью, гонорее, трихомониазе, кандидомикозе, герпесе и, что немаловажно при беременности, — у 50% женщин с нарушениями репродуктивной функции.

О возможности внутриутробного инфицирования плода свидетельствуют данные о выделении микоплазм из амниотической жидкости, плаценты и крови плода при целостности плодных оболочек, а также о выделении уреоплазм у новорожденных, матерям которых родовспоможение осуществлялось путем кесарева сечения.

Внутриутробные микоплазмозы развиваются более чем у 20% детей. При этом варианте инфицирования развивается генерализованный патологический процесс с поражением органов дыхания и зрения плода, центральной нервной системы (ЦНС) и кожных покровов.

Недоношенные дети инфицированы микоплазмами в 3 раза чаще, чем доношенные. У них с высокой частотой развиваются легочные поражения — воспаление, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов и инактивацией сурфактанта, перестройкой сосудов легких, способствуя развитию легочной гипертензии и гиперактивного воспалительного ответа на повреждение, вследствие хронической гипоксии, пневмонии или внутриутробной активации синтеза цитокинов. Частота врожденных пороков (чаще со стороны ЦНС) в группе мертворожденных детей и умерших новорожденных, инфицированных микоплазмами, составляет до 50%, что в 3 раза выше в сравнении с неинфицированными детьми. *M. fermentans*, *M. hominis*, *M. pneumoniae*, *M. orale*, *M. salivarium* способны вызывать у эмбриона хромосомные aberrации [3, 4].

По мнению ряда авторов распространенность микоплазмоза, половой путь передачи, неадекватность диагностических подходов и проводимой терапии могут привести к преобладанию последнего над классическими венерическими инфекциями.

Наиболее изученной в настоящее время является *M. pneumoniae*, которая отличается от других представителей семейства микоплазм: 1) по гомологии нуклеиновых кислот; 2) в отличие от индигенной микоплазменной флоры человека, обладает способностью к гемадсорбции и гемолизу, вырабатывая гемолизин C_2O_2 — важнейший фактор патогенности; 3) продуцирует термостабильный митогенный фактор, являющийся мембранным белком — эндотоксической субстанцией. Повреждающее действие микоплазм на клетки обусловлено еще и слаботоксичными продуктами обмена — ионами аммония или перекисью водорода.

Микоплазмы растут на агаре с добавлением дрожжевого экстракта лошадиной сыворотки; способны размножаться в эпителиальных клетках куриного эмбриона, культурах клеток человека и животных; образуют очень мелкие колонии, размером до 1 мм, напоминающие «яичницу-глазунью». Микоплазмы размером от 100–600 нм, изменчивой формы, чувствительны к температурному воздействию, ультрафиолетовому облучению и действию дезинфицирующих средств.

M. pneumoniae являются возбудителями респираторного микоплазмоза. В работах последних лет имеются сообщения о том, что они могут также обнаруживаться у женщин в содержимом цервикального канала и у их половых партнеров, что свидетельствует о половом или оральном пути передачи инфекции.

M. incognitis являются причиной малоизученного генерализованного инфекционного процесса.

M. fermentans и *M. penetrans* — по данным исследований последних лет играют роль в развитии СПИДа.

M. hominis, *M. genitalium*, *M. urealiticum* — являются возбудителями урогенитального микоплазмоза; обнаруживаются у женщин при спонтанных абортах, вызывая аномалии развития плода.

M. orale, *M. salivarium*, выделяемые из полости рта, вызывают периодонтиты, пульпиты, стоматиты, хронические остеомиелиты, а *M. fermentans*, *M. arthritis* — заболевания суставов.

В основе патогенетического действия микоплазм лежат уникальные свойства мембранных паразитов. Фактором патогенности микоплазм является способность их мембран к тесному слиянию с мембраной клеток хозяина с помощью особых концевых структур липопротеиновой природы, взаимодействующих с клетками макроорганизма. Липидные компоненты мем-

бран микоплазм диффундируют в мембрану клетки, а холестерин клетки макроорганизма поступает в мембрану микоплазм. При этом нарушается движение ресничек мерцательного эпителия, изменяется физиология клеток и архитектура их мембран. В клетках хозяина они могут длительно персистировать, размножаться не только внеклеточно, но и внутриклеточно, нарушать нормальные регуляторные механизмы стволовых, иммунокомпетентных и других клеток. Биологические свойства микоплазм препятствуют либо фагоцитозу, либо перевариванию их в фагоцитах. В тех случаях, когда микоплазмы не перевариваются фагоцитами, последние становятся разносчиками инфекции, содействуя ее генерализации.

Прикрепляясь к эритроцитам, микоплазмы вызывают их гемолиз, что может сопровождаться нарушением микроциркуляции, васкулитом и образованием тромбов. Закупорка кровеносных и лимфатических сосудов приводит к усилению экссудации пораженных органов, образованию очагов некроза, развитию местного иммунного воспаления.

Микоплазмы вначале проявляют цитотоксический эффект, что активизирует систему комплемента, за этим следует иммунокомплексный процесс, а через 5–6 недель развиваются аутоиммунные механизмы.

Адсорбция их на лимфоцитах приводит к неспецифической поликлональной активации Т- и В-клеток с последующим развитием аутоиммунных реакций или к подавлению пролиферации этих клеток с развитием иммуносупрессии. Все 3 механизма: цитотоксический, иммунокомплексный и антителиобразующий действуют параллельно в острой фазе заболевания. Ярким проявлением аутоиммунных реакций при этой инфекции является развитие бронхиальной астмы, микоплазменного слизисто-кожного синдрома Стивенса–Джонсона [5, 6].

При хронизации процесса на фоне персистенции микоплазм доминирующим является антителный механизм на фоне сохраняющегося иммунокомплексного процесса и угнетения клеточного звена иммунитета.

При респираторном микоплазмозе общепризнанным является капельно-аспирационный путь заражения. Инкубационный период в среднем длится 7–14 дней, но может составлять от 4 до 25 дней. Микоплазмоз у детей проявляется в виде поражения бронхолегочного тракта, при котором воспалительным процессом охвачены носоглотка и бронхи. У детей с астмой количество приступов на фоне микоплазмоза значительно увеличивается и протекает в более тяжелой форме. Основным симптомом микоплазмоза, по которому можно заподозрить данную этиологию у ребенка, является длительный кашель (более 2 недель), не поддающийся традиционным методам терапии.

У детей старшего возраста респираторное заболевание начинается остро, с быстрым развитием интоксикации, лихорадки до 38–40 °С. Состояние улучшается к 5–8 дню заболевания, но в дальнейшем может отмечаться вялая динамика симптомов с длительным субфебрилитетом, как правило, до 3–4 недель [7].

При поражении верхних дыхательных путей слабо или умеренно выражены явления назофарингита, сухой навязчивый кашель, боль в горле, неловкость при глотании. Могут развиваться симптомы стенозирующего ларинготрахеита.

Часто бронхи вовлекаются в воспалительный процесс, в легких выслушиваются сухие хрипы. При рентгенологическом исследовании определяется интерстициальный характер легочных изменений с усилением сосудистого и бронхиального рисунка. Бронхит нередко имеет тенденцию к затяжному течению [8].

Для микоплазменной пневмонии характерен более длительный инкубационный период (15–40 дней), выраженность сим-

птомов интоксикации: анорексия, повторная рвота, головная боль, гипертермия. В отличие от взрослых, у которых нередко наблюдаются «немые пневмонии», у детей перкуторно и аускультативно выявляются характерные для пневмонии укорочение перкуторного звука и ослабление дыхания в локусе поражения легочной ткани. Выслушиваются сухие и разнокалиберные влажные хрипы. Кашель сухой, упорный, носит коклюшеподобный характер. Физикальные изменения носят затяжной и по интенсивности волнообразный характер на фоне сохраняющегося стабильно субфебрилитета. Явления кислородной недостаточности при этой пневмонии слабо выражены.

Рентгенологическая картина по распространенности очагов поражения разнообразна. Чаще на фоне изменений в прикорневых зонах отмечается понижение прозрачности, смазанность структуры с усилением сосудистого компонента легочного рисунка. При этом на всем протяжении легочных полей определяются немногочисленные очаговые тени. Реже наблюдаются массивные сегментарные и полисегментарные пневмонии, сопровождающиеся значительными проявлениями токсикоза и болями в боку [9].

Интерстициальная пневмония при микоплазмозе встречается чаще у детей старшего возраста.

На фоне поражения органов дыхания при микоплазменной инфекции имеют место внереспираторные симптомы, проявляющиеся артралгиями в области крупных суставов, мелкопятнистой сыпью, полиморфной эритемой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией. В показателях периферической крови характерными являются умеренно выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ, которые могут сохраняться до 3–4 недель болезни.

При *M. pneumoniae* может развиваться серозный менингит или поражение вещества головного мозга одновременно с поражением респираторного тракта или предшествовать пневмонии [10, 11].

Поражение почек при микоплазмозе характеризуется изменениями в эпителии почечных канальцев и в клубочковом аппарате по типу умеренно выраженного мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, что клинически выражается умеренной гематурией и протеинурией с относительно легким течением.

Возможна манифестация *M. pneumoniae* с развития гепатита с синдромом холестаза.

При развитии врожденного микоплазмоза у новорожденных выделяют детей, инфицированных антенатально или интранатально, в том числе заразившихся в первые дни жизни.

При ante- или интранатальном заражении микоплазмоз имеет все признаки генерализованного процесса с поражением различных систем и органов: печени, почек, легких и ЦНС.

Ведущими клиническими синдромами врожденного микоплазмоза являются: прогрессирующая гидроцефалия на первой неделе жизни; нарастающие симптомы дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности по правожелудочковому типу, геморрагический синдром с пенисто-кровянистыми выделениями изо рта, кровотечениями и кровоизлияниями во внутренние органы.

При инфицировании новорожденных в первые дни жизни наиболее выраженные изменения имеют место в респираторном тракте, особенно у недоношенных детей. Кроме того, характерны конъюнктивиты, поражения кожи в виде абсцессов и некрозов, вульвиты, кардиопатии, тяжелые поражения ЦНС с последующим развитием гидроцефалии.

При хроническом течении уреоплазменной инфекции нередко имеет место летальный исход у недоношенных детей с малой массой тела при рождении, что является следствием слабой воспалительной и иммунной реакций.

При подозрении на респираторный микоплазмоз используют мазки из носоглотки, мокроту, лаважную жидкость, бронхиальные смывы, а при патологоанатомическом исследовании — мазки-отпечатки тканей и органов.

В педиатрии культуральные методы применяются редко. Недостатком их является низкая чувствительность, из-за неадекватности питательных сред, неспособности некоторых штаммов микоплазм расти в отсутствие живых клеток, а также длительности культивирования.

В настоящее время практически утратили свою актуальность широко использовавшиеся в прежние годы для верификации микоплазмоза такие реакции, как реакция иммунофлюоресценции (РИФ), реакция связывания комплемента (РСК) и реакция непрямой гемагглютинации (РНГА).

Лабораторная диагностика респираторного микоплазмоза считается оптимальной, если используется комбинация методов, направленных на выявление в исследуемых материалах антигенов возбудителя методами иммуноферментного анализа (ИФА) и реакция агрегатгемагглютинации (РАГА) или его генома при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) [12, 13].

Определение специфического антигена проводят в РАГА — диагностический титр 1:8 или 0,001–0,0001 мкг/мл по белку.

К наиболее чувствительным методам обнаружения антител к микоплазмам относят реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА) (диагностический титр 1:32), ИФА и реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), в которых обнаруживаются антитела классов IgM и IgG [1].

В современных условиях для диагностики этой инфекции используется ПЦР, чувствительность и специфичность которой оценивается в пределах 92–98%. Применение ПЦР возможно для определения антигена микоплазмы в мазках при местном воспалительном процессе. Полимеразная цепная реакция имеет ряд преимуществ перед серодиагностикой, однако высокая стоимость этого теста не позволяет широко использовать его в практическом здравоохранении.

При остром начале и выраженной интоксикации микоплазмоз дифференцируют с гриппом. В отличие от него, интоксикация при микоплазменной инфекции носит затяжной характер с максимумом ее нарастания после 4–5 дня болезни. При распространении процесса на нижние дыхательные пути дифференцируют микоплазмоз с РС-инфекцией, коклюшем, пневмонической формой орнитоза и с острыми пневмониями другой этиологии.

Диагностика микоплазменной инфекции сложна из-за полиморфизма клинических симптомов, поэтому большое значение в первую очередь придается результатам лабораторной диагностики.

Терапии подлежат все пациенты, у которых микоплазменная инфекция была диагностирована одним из перечисленных ранее чувствительных методов. Лечение заболевания должно быть комплексным, с учетом другой патологии, помимо поражения респираторной системы, сопутствующей микрофлоры, а также дисфункции иммунной системы со стойкой депрессией клеточного звена иммунитета.

Основной задачей применения этиотропной терапии является не только ликвидация клинической симптоматики, а вероятность эрадикации возбудителя из очага инфекции и ликвидация персистенции. Если не достигается эради-

кация, то возможна хронизация инфекции и рецидивы, вызываемые уже резистентными штаммами микроорганизмов [14, 15].

Этиотропная терапия микоплазмоза включает наиболее эффективные на современном этапе антибактериальные препараты из группы макролидов и азалидов, к которым наиболее чувствительны микоплазмы, при применении в оптимальных дозах: азитромицин (внутрь 10 мг/кг однократно в сутки), джозамицин (внутрь 30–50 мг/кг в 3 приема в сутки), кларитромицин (внутрь 7,5–15 мг/кг в 2 приема в сутки), рокситромицин (внутрь 5–8 мг/кг в 2 приема в сутки), клиндамицин (внутрь 10–25 мг/кг в 3 приема в сутки или в/в, в/м 20–40 мг/кг в сутки, не более 3 г/сутки), mideкамицин (внутрь 30–50 мг/кг в 2–3 приема в сутки). Продолжительность антибиотикотерапии зависит от тяжести и остроты болезни и составляет от 7 до 21 дня [16].

В патогенетической терапии важное значение придается коррекции функциональных нарушений со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. С целью дезинтоксикации при среднетяжелых формах назначают обильное питье; при тяжелых формах — в/в капельные инфузии коллоидных и глюкозосолевых растворов.

Применяются поливитамины, витаминно-минеральные комплексы, препараты метаболической терапии и гепатопротекторы, в том числе Актовегин, Рибоксин, Кокарбоксилаза, Хофитол, Лив.52 и др. По показаниям — глюкокортикоиды (преднизолон 2–3 мг/кг), ингибиторы протеаз (Контрикал, Гордокс), антиагреганты (циннаризин, кавинтон и др.), нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, индометацин, диклофенак и др.).

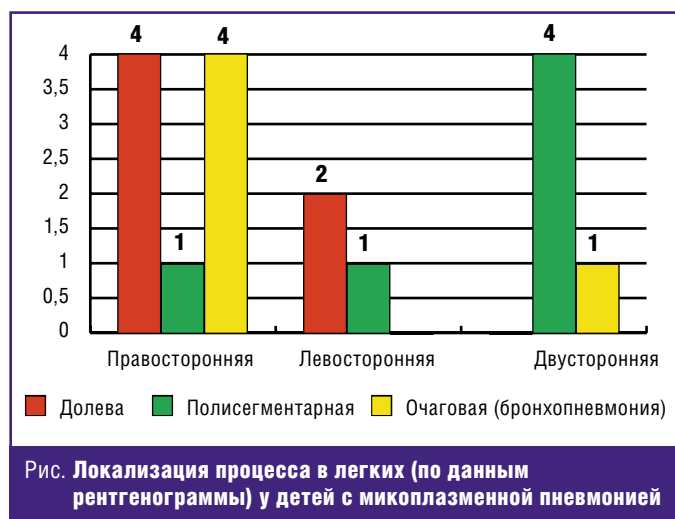
В симптоматической терапии назначают жаропонижающие, сердечные гликозиды и др., муколитики, отхаркивающие препараты (амброксол, бромгексин, Мукалтин, корень солодки и др.). При развитии бронхообструкции назначаются β -агонисты и ингаляционные кортикостероиды.

С целью иммунокоррекции назначаются иммуномодуляторы в зависимости от изменений в показателях иммунограммы (Тималин, Т-активин, Тимоген, Имунофан, Полиоксидоний, Ликопид, Деринат и др.), а также препараты интерферона (Виферон, Кипферон, Реаферон и др.) или его индукторы (Циклоферон, Амиксин, Арбидол, Анаферон и др.) [17].

В течение 4 лет (2013–2016 гг.) под нашим наблюдением находилось 52 больных в возрасте от 5 мес до 17 лет, из них 22 больных — в инфекционных боксированных отделениях, а амбулаторно обследовано 20 больных в условиях консультативно-диагностического центра Морозовской детской клинической больницы г. Москвы, а также 10 детей — амбулаторно в многопрофильной клинике Vessel Clinic, у которых диагностировали различные клинические формы микоплазмоза.

В составе больных преобладали девочки — 33 и 19 мальчиков, среди которых в возрасте до 3 лет было — 8; от 4 до 7 лет — 14; от 8 до 14 лет — 24 и старше 14 лет — 6 детей.

В этиологической структуре микоплазмоза у обследованных больных методами ИФА и РАГА верифицировались: 1) у 33 детей моноинфекция: *M. pneumoniae* — у 26 (из них антигена регистрировалась у 8 и IgM — у всех 26 детей); у всех детей с пневмонией методом ПЦР в назофарингеальных мазках и индуцированной мокроте была выделена *M. pneumoniae*, а серологическим методом — регистрировалось повышение титра антител класса IgM; у 6 из 17 детей с микоплазменной пневмонией в индуцированной мокроте были обнаружены:



Streptococcus viridans + *Candida albicans* (у 2), *Candida albicans* (у 2), *Staphylococcus epidermidis* (у 1), *Staphylococcus epidermidis* + *Streptococcus viridans* (у 1). *M. hominis* верифицировалась у 7 детей (антигенемия — у 5; IgM — у 2 детей); 2) микст-инфекция диагностирована у 19 больных: IgM к *M. pneumoniae* + *C. pneumoniae* — у 3; антигены у 8 и IgM — у 2 к *M. pneumoniae* + *M. hominis*; антигены у 4 и IgM — у 2 к *M. pneumoniae* + *M. hominis* + *M. urealytica* + *M. arthritis* + *M. fermentans*.

У 27 детей микоплазмоз протекал на фоне активно персистирующей герпесвирусной инфекции, в спектре которой ЭБВ-инфекция регистрировалась у 8 детей (у всех больных обнаруживалась антигенемия на фоне диагностически значимого титра антител); ЦМВИ диагностирована у 5 детей (у 2 — с антигенемией и у всех — выявлялся диагностически значимый титр антител); ВГЧ 6-го типа был выявлен у 11 детей (у всех обнаруживались антигены в мононуклеарных клетках крови + антитела в диагностическом титре) и у 3 детей регистрировалась инфекция простого герпеса (при диагностически значимом титре антител).

У 11 детей диагностировали риносинусит, из них у 8 больных сочетавшийся с аденоидитом и тонзиллофарингитом и у 3 детей — с острым гнойным средним отитом.

У 19 детей диагностировали бронхит, среди которых преобладали дети до 5 лет жизни, из них у 5 выражены были признаки бронхообструкции с рентгенологическими признаками эмфизематозного изменения легких.

Среди 17 детей с микоплазменной пневмонией преобладали дети школьного возраста (82,35%), чаще болели девочки. Все дети поступали в стационар в конце второй недели заболевания. Заболевание развивалось остро, температура тела в первые двое суток повышалась до 38–39 °С у 11 детей (64,7%). У 2 из них на фоне фебрильной температуры отмечалась рвота. У 6 из 17 детей с первых дней отмечалась субфебрильная температура тела, которая держалась в течение недели. У всех детей был коклюшеподобный сухой, мучительный малопродуктивный кашель. До поступления в стационар дети наблюдались амбулаторно, где получали антибиотики пенициллинового ряда на 3–4 день от начала заболевания. На момент поступления в стационар состояние этих детей оценивалось как среднетяжелое, у 9 из 17 больных наблюдалась вторая волна повышения температуры до фебрильных цифр (38–39 °С), сменявшаяся длительным субфебрилитетом. У остальных детей температура при поступлении была 37–37,8 °С. Из симптомов интоксикации отмечались головная боль

у 10 из 17 и слабость у 13 из 17 детей. Носовое дыхание было затруднено у 12 из 17 детей. К концу второй недели кашель оставался малопродуктивным. При перкуссии легких у всех обследованных детей наблюдалось укорочение перкуторного звука. При аускультации в половине случаев (у 9 детей) выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы, в остальных случаях — сухие и влажные (у 3), сухие (у 1) и крепитирующие (у 2 детей); хрипы не выслушивались у только у 2 детей. Течение заболевания у всех детей было затяжным, с длительно сохранявшимся субфебрилитетом и мучительным сухим кашлем.

В клиническом анализе крови только у 3 из 17 детей отмечался лейкоцитоз с лейкоцитарным сдвигом влево и ускорение СОЭ, у остальных детей показатели анализа крови были в пределах нормы.

Особенностью рентгенологической картины легких были инфильтративные очаги с тенденцией к слиянию, локализация очагов выявлялась как в верхних, так и в нижних долях (рис.). Очаговые тени имели нечеткие края и размытость. Наблюдалось усиление легочного рисунка. Рентгенологические изменения сохранялись в течение 8–9 суток с момента поступления. При повторной рентгенограмме очагов воспаления не наблюдалось, но сохранялось усиление легочного рисунка.

Осложненное течение заболевания отмечалось у 4 детей в виде острого катарального отита, бронхообструктивного синдрома и реактивного панкреатита.

Исход заболевания у всех детей с подтвержденной микоплазменной пневмонией был благоприятный: выздоровление наступало через 8–18 суток с момента поступления в стационар.

Экстрареспираторные проявления микоплазмоза отмечены у 8 детей, у которых сопутствовала смешанная активно персистирующая герпесвирусная инфекция, из них у 2 была инфекция мочевыводящих путей (пиелонефрит), у 2 — синдром Стивенса-Джонсона; у 1 ребенка имел место мезоаденит, сопровождавшийся артралгиями; у 1 был иммунный тиреоидит, у 1 — иммунная нейтропения и у 1 — иммунная тромбоцитопения.

Явления васкулита при моноинфекции *M. hominis* регистрировались у 4 детей в виде папулезной сыпи с геморрагическим пропитыванием на фоне тонзиллофарингита. Длительный субфебрилитет регистрировался у 14 детей, из них — у 9 отмечались жалобы на головную боль, астению, снижение качества успеваемости; у остальных 5 больных раннего возраста в акушерском анамнезе жизни имелись указания на микоплазмоз у матерей, перинатальную энцефалопатию, у которых при дуплексном сканировании сосудов головы и шеи выявлялись ЭХО-признаки затруднения венозного оттока или ангиоспазма артерий Виллизиева круга, при явном уплотнении комплекса интима-медиа (КИМ) сосудов, что косвенно указывало на эндотелиальную дисфункцию, развившуюся, вероятнее всего, в результате воздействия на сосудистый эндотелий непосредственно микоплазм, ответных цитотоксических реакций и вследствие этого на клинически выраженную внутречерепную гипертензию.

У детей с микоплазмозом, протекавшим с сопутствующей активно персистирующей герпесвирусной инфекцией, применяли терапию, в составе которой использовали противогерпетические препараты — ацикловир, НеоЦитотект и другие в сочетании с препаратами интерферона α-2β и индукторами интерферона.

У больных с синдромом Стивенса—Джонсона и васкулитом на фоне этиотропной терапии применялись короткие курсы глюкокортикоидной терапии и препараты, улучшающие микроциркуляцию в сосудистом русле. Всем больным с тяжелой формой микоплазмоза проводилась посиндромная инфузионная и дезинтоксикационная терапия.

В заключение можно утверждать, что микоплазменная инфекция сопровождается у детей длительной антигенемией, обуславливающей рецидивы заболевания и аутоиммунизацию.

Микоплазмоз более чем у 50% больных детей протекает на фоне иммуносупрессирующей активно персистирующей герпесвирусной инфекции, о чем свидетельствуют наши исследования, согласующиеся с данными литературы.

Вышеуказанное является обоснованием для оптимизации этиотропной и патогенетической терапии микоплазмоза, направленной на коррекцию существенных нарушений в иммунной резистентности организма и эндотелиальной дисфункции у детей, страдающих микоплазмозом. ■

Литература

1. Прозоровский С. В., Раковская И. В., Вульфвич Ю. В. Медицинская микоплазмология. М., 1995. 287, с. 9.
2. Покровский В. И., Прозоровский С. В. Новые аспекты инфекционной пульмонологии. В кн.: Эпидемиология и инфекционная патология. М., 1989. С. 12—13.
3. Цинзерлинг А. В., Вуду Г. А. Внутритрунный микоплазмоз. Кишинев, 1986.
4. Мальцева Л. И., Капелюшник Н. Л., Зефирова Т. П. и др. Механизмы развития осложнений беременности и перинатальных повреждений плода при микоплазменной инфекции // Журн. акушерства и женских болезней. 1998. Спец. вып. С. 138.
5. Esposito S., Principi N. Asthma in children: are Chlamydia or Mycoplasma involved. *Pediatr. Drugs.*, 2001, 3: 159—168.
6. Nicolson G. L., Marwan Ph. D., Nasralla Y. et al. Mycoplasma Infections in Chronic Illnesses // *Med. Sent.* 1999, № 5. Vol. 4: 172—175.
7. Цинзерлинг А. В. Заболевания, вызываемые микроорганизмами семейства Mycoplasmatiaecae. В кн.: Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. СПб: Сотис, 1993. С. 222—228.
8. Чешик С. Г., Линкова С. А., Афанасьева В. А. и др. Клинико-рентгенологическая характеристика бронхолегочного микоплазмоза у детей // Педиатрия. 1987. № 1. С. 34—39.
9. Клембовский А. И. Микоплазменная пневмония. Морфологическая характеристика и особенности патогенеза острого воспаления легких у детей. В кн.: Пневмонии у детей / Под ред. С. Ю. Каганова, Ю. Е. Вельтищева. М.: Медицина, 1985. С. 83—85.
10. Bruch L. A., Jefferson R. J., Pike M. G. et al. Mycoplasma pneumoniae infection, meningococcal meningitis, and hemophagocytosis // *Pediatr. Neurol.* 2001. V. 25. № 1. P. 67—70.
11. Denny F. W., Clyde W. A., Glezen W. P. Mycoplasma pneumoniae disease: Clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology and control // *J. Infect. Dis.*, 1971, 123: 74.
12. Медицинская микробиология / Под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева. М.: Гэотар Медицина, 1999.
13. Раковская И. В. Микоплазмы и микоплазмозы человека. Рук-во для врачей. М., 1999.
14. Чемоданов В. В. Новая эра — новые стандарты назначения антибиотиков // Практика педиатра. 2004, декабрь, с. 18—21.
15. Таточенко В. К. Антибиотики при острых респираторных заболеваниях у детей // *Consilium medicum.* 2004, приложение № 1. С. 3—6.
16. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998. 304 с.
17. Таточенко В. К. Практическая пульмонология детского возраста. М., 2001. 268 с. 13.

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

все самые актуальные
НОВОСТИ медицины

Авторские
СТАТЬИ

РЕКОМЕНДАЦИИ

прямой online-контакт
с КОЛЛЕГАМИ

Ваш личный
виртуальный КАБИНЕТ

на сайте
www.lvrrach.ru

Реклама

Геморрагический васкулит на фоне активно персистирующих герпесвирусных инфекций

Ф. С. Харламова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. Ю. Егорова*, кандидат медицинских наук

О. В. Шамшева*, доктор медицинских наук, профессор

Н. Л. Вальтц**

А. В. Денисова***

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

** ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

*** Многопрофильная клиника Vessel Clinic, Москва

Резюме. Рассмотрены первичные и вторичные системные васкулиты у детей, клинические проявления, частота встречаемости, подходы к лечению. Приведен клинический пример.

Ключевые слова: дети, геморрагический васкулит, герпес, лечение.

Abstract. Primary and secondary systemic vasculitis in children were considered, as well as clinical manifestations, frequency and approaches to treatment. A clinical case was given.

Keywords: children, hemorrhagic vasculitis, herpes, treatment.

Ангиит или васкулит у детей — первичное или вторичное воспаление стенок кровеносных сосудов.

Первичные системные васкулиты — группа заболеваний, характеризующихся поражением стенки сосудов различного калибра (от микроциркуляторного русла до аорты и ее ветвей) по типу очагового воспаления и некроза с последующим вовлечением в патологический процесс органов и тканей в зоне сосудистого повреждения.

Вторичные васкулиты развиваются при инфекционных, аутоиммунных, ревматических, онкогематологических и других заболеваниях [1, 2].

Этиология большинства первичных васкулитов неизвестна. Полагают, что их возникновению у ребенка могут способствовать частые острые инфекционные болезни, очаги хронической инфекции, лекарственная аллергия, наследственная предрасположенность к сосудистым или ревматическим заболеваниям. Бактериальные или вирусные

инфекции (стрептококковая, герпесвирусная, парвовирусная, гепатит В или С), с одной стороны, аллергия или отягощенный аллергологический анамнез, с другой стороны, по мнению специалистов, служат двумя равновеликими факторами, формирующими фон для гиперсенситизации организма или выступающими как триггерные, провоцирующие факторы.

В настоящее время установлено, что вирусная инфекция Эпштейна–Барр (ЭБВ) и инфекция герпеса человека 6-го типа ассоциированы с целым рядом аутоиммунных заболеваний (классические ревматические болезни, васкулиты, неспецифический язвенный колит и др.). Известно, что вирус герпеса человека 6-го типа у детей при первичном инфицировании и при его реактивации вызывает инфекционную эритему с симптомами васкулита, который наблюдается в 3 раза чаще, чем при ЭБВ и цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ) [3–5].

Эти вирусы могут вызывать хронические манифестные и стертые формы заболевания, протекающие по типу хронического мононуклеоза. При этом развитие аутоиммунного заболевания

может манифестировать через большой промежуток времени после инфицирования.

Герпетическая инфекция гистологически манифестирует отложением фибрина в микрососудах, при этом меняется поверхностная конформация эндотелия; на инфицированном эндотелии в 2–3 раза повышается уровень выработки тромбина, уменьшается тканевая экспрессия тромбомодулина и активация белка С (G. M. Vercelotti, 1990).

Изменения в области поврежденного участка сосуда разнообразны — от ишемии до кровоизлияния, некроза, инфаркта. Степень сосудистых расстройств зависит от калибра пораженных артерий и состояния коллатерального кровотока [2].

Большое значение в развитии васкулитов имеют формирование, циркуляция и осаждение на стенках сосудов иммунных комплексов, антинейтрофильных цитоплазматических антител, иммунное пролиферативно-деструктивное воспаление стенки артерий различного калибра, повреждение эндотелия сосудов, повышение сосудистой проницаемости, гиперкоагуляция с нарушением кровотока, ишемия в зоне повреждения сосудов.

¹ Контактная информация:
kharlamova47@bk.ru

В начальный период васкулитов наблюдают общие проявления неспецифического воспалительного синдрома: субфебрильная или фебрильная лихорадка, артралгии, похудание, симптомы периферических и висцеральных сосудистых расстройств, умеренная анемия, лейкоцитоз в периферической крови, увеличение СОЭ, признаки гиперкоагуляции, диспротеинемия, повышение уровня С-реактивного белка, IgA, циркулирующих иммунных комплексов и криоглобулинов [2].

Своеобразие клинических проявлений обусловлено локализацией васкулита, калибром пораженных сосудов, распространенностью патологического процесса, особенностями морфологических изменений (преобладание деструктивных или пролиферативных процессов), степенью расстройств гемодинамики и ишемии органов и тканей.

Доказан сосудистый генез массивных кровоизлияний и некрозов при герпесвирусных энцефалитах. Ярким свидетельством морфологических изменений сосудов, которые удается прижизненно визуализировать при этих инфекциях, являются данные зарубежных и отечественных исследователей, указывающие на развитие коронарита после острой и чаще на фоне хронически текущей ЭБВ-инфекции, а также системного васкулита (синдрома Кавасаки). Коронарные повреждения обнаружены у 55% детей, перенесших ЭБВ-инфекционный мононуклеоз с длительностью лихорадки свыше 5 дней.

Известно, что при герпесвирусной инфекции имеет важное значение способность вирусов к цитопатическому эффекту, проявляющих тропизм к кровеносным сосудам. Поражение сосудов при ЭБВ регистрируется в 7–30%, а при ЦМВ — у 8% [4, 6–8].

Вирус герпеса человека 6-го типа у детей при первичном инфицировании и при его реактивации вызывает инфекционную эритему с симптомами васкулита, который наблюдается в 3 раза чаще, чем при ЭБВ- и ЦМВ-инфекции.

В течение нескольких лет авторами изучалась частота встречаемости и клинических проявлений синдрома васкулита у детей при различных вариантах течения герпесвирусных инфекций. Исследования проводились у 202 больных в возрасте от одного года до 14 лет, из них — 160 детей с инфекционным мононуклеозом (ИМ) и 42 — с синдромом васкулита без признаков инфаркта миокарда, находившихся в соматических и инфекционных отделениях

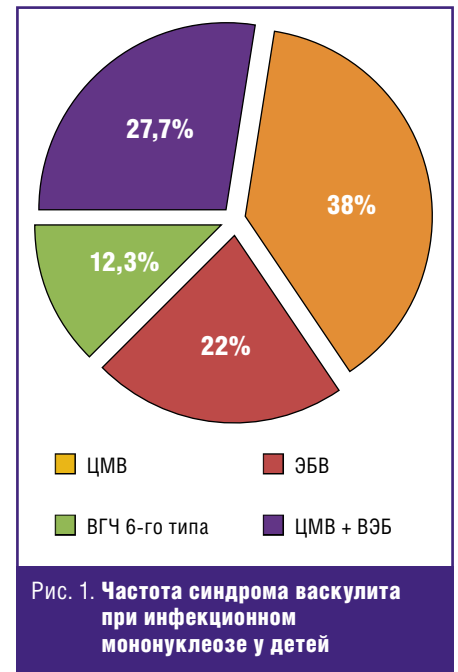
Морозовской городской детской клинической больницы г. Москвы.

Кроме того, при УЗИ-исследовании оценивалось состояние комплекса интима-медиа и состояния сосудов головы и шейной области у 20 детей в возрасте от 6 мес до 14 лет с активно персистирующими герпесвирусными инфекциями (ЭБВ, ЦМВ и ВГЧ 6-го типа без признаков ИМ) в условиях многопрофильной клиники Vessel Clinic.

В клинко-лабораторном мониторинге наблюдения за больными проводились исследования:

- общих анализов периферической крови, мочи, биохимии крови, коагулограммы;
- бактериологические исследования микробиоценоза ротоглотки, кишечника, паразитарных инфекций, гельминтов;
- серологические исследования осуществлялись методами: реакция иммунофлуоресценции (РИФ) на респираторные вирусы и РИФ с моноклональными антителами к белкам ЦМВ pp 65, pp 72;
- непрямая реакция иммунофлуоресценции (НРИФ) на антигены герпесвирусов в клетках крови и иммуноферментный анализ (ИФА) на герпесвирусы 1-го, 2-го, 4-го, 5-го и 6-го типов; микоплазмы, хламидии, парвовирус 19-го типа и др.;
- полимеразная цепная реакция (ПЦР) на ДНК ЭБВ, ЦМВ, ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа; ВГЧ 6-го типа в крови, слюне и моче.

Проявления васкулита имели место при всех этиологических вариантах ИМ в виде пятнисто-папулезной или



пятнисто-папулезной с геморрагическим компонентом сыпи, которая чаще рассасывалась как токсико-аллергическая у больных, получавших антибиотики aminopenicillinovogo ряда и реже у не получавших подобных препаратов (рис. 1, 2).

Проявления васкулита в виде геморрагической сыпи, по типу кожной пурпуры, с признаками тромбоза отмечались у большинства больных, страдающих герпесвирусной активно персистирующей инфекцией без признаков инфекционного мононуклеоза, при этом сыпь не имела характерной для геморрагического васкулита (по типу Шенлейна–Геноха) локализации, эле-



Рис. 2. Геморрагическая сыпь в области груди, живота, верхних конечностей у больного с васкулитом на фоне активно текущей микст-ЦМВ + персистирующей инфекции ВГЧ 6-го типа в варианте ИМ

Таблица 1

Общий анализ крови больной Елизаветы С.

Дата	Эритроциты, тыс × 10 ¹² /л	Hb	Тромбоциты, тыс × 10 ⁹ /л	Лейкоциты, тыс × 10 ⁹ /л	П/я, %	С/я, %	Зоз., %	Лф, %	Мон., %	Базофилы, %	Пл. кл., %	СОЗ, мм/ч
24.10.13	4,71	127	364	9,9	4	36	1	48	8	3		40
28.10.13	4,35	117	435	9,6	1	22		69	8			30

Таблица 2

Биохимический анализ крови больной Елизаветы С. от 31.10.2013

Показатели	Результат	Норма
Общий белок, г/л	76	65–85
Альбумин, г/л	39	35–48
Мочевина, ммоль/л	5,0	1,7–8,3
Калий, ммоль/л	4,7	3,5–6,0
Натрий, ммоль/л	133	135–150
Хлор, ммоль/л		98–111
Кальций, ммоль/л	1,12	1,0–1,25
АЛТ, Ед/л	15	До 40
АСТ, Ед/л	69	До 45
СРБ	0,009	0,000–0,003
АСЛО	212	0–150

Таблица 3

ИФА-диагностика герпесвирусных инфекций от 25.10.2013

Антитела к вирусу Эпштейна–Барр	Результат	Норма
Ранний IgM	1,331 положительно	Отрицательный
Ранний IgG	5,04 положительно	Отрицательный
Капсидный IgM	1,26 положительно	Отрицательный
Ядерный IgG	153,1 положительно	Отрицательный
Антитела IgG к вирусу ВГЧ 6-го типа	Положительно	Отрицательный
ПЦР-диагностика крови и слюны		
Обнаружены ДНК ЭБВ и ВГЧ 6-го типа		

менты которой появлялись на различных участках кожи: в области груди, живота, спины, подмышечной впадины, голенях, которые распространялись на фоне лихорадки, а затем стихали. В местах сыпи у некоторых больных появлялась пигментация.

При дуплексном сканировании сосудов головы и шеи при активно персистирующих герпесвирусных инфекциях выявлялись ЭХО-признаки затруднения венозного оттока или ангиоспазма артерий Виллизиева круга, при явном уплотнении комплекса интима-медиа (КИМ) сосудов, что косвенно указывало на эндотелиальную дисфункцию, развившуюся, вероятнее всего, в результате длительного цитопатического воздействия на сосудистый эндотелий непосредственно активно персистирующих герпесвирусов.

В качестве клинического примера представлена история болезни ребенка Елизаветы С., 2 г. 11 мес (28.10.2010 г. рождения).

Состояние при поступлении тяжелое. Температура тела — 37,2 °С. Кожные покровы бледные, на коже нижних

конечностей пятнисто-папулезная сыпь с геморрагическим пропитыванием, элементы разных размеров, склонные к слиянию на стопах, несколько элементов на верхних конечностях, в области локтей.

Ангioneвротические отеки левой стопы, правой кисти, движения в правом голеностопном суставе затруднены.

Зев гиперемирован, миндалины — налетов нет. Передне- и заднешейные, подчелюстные лимфоузлы до 2 см, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями.

По остальным органам без видимой патологии.

УЗИ органов брюшной полости, почек, селезенки от 24.10.2013: ЭХО-признаки умеренной гепатомегалии, мезаденита.

По другим органам без выраженных структурных изменений и патологических включений.

Осмотр ЛОР-врача от 24.10.2013 — диагноз: левосторонний острый средний катаральный отит.

Результаты анализов крови представлены в таблицах 1–3.

За время пребывания в отделении отмечалось три волны высыпаний с крупными геморрагическими сливными элементами в бедренных и подколенных областях обеих конечностей и ангионевротическими отеками (рис. 3).

Клинический диагноз: геморрагический васкулит, смешанная форма (кожно-суставной синдром), протекающий на фоне реактивации смешанной персистирующей герпесвирусной инфекции ЭБВ, ВГЧ 6-го типа и бактериальной инфекции.

Рекомендовано включить в лечение глюкокортикоиды и Виферон по 1 млн в суппозиториях.

Проведенное лечение:

1. Режим боксовый.
2. Стол 15.
3. Цефтриаксон 550 мл 2 раза в день в/в капельно 25.10.2013–30.10.2013 г.
4. Супрастин 0,3 2 раза в день на физрастворе в/в.
5. Бифидумбактерин 5 доз 3 раза в день в рот.
6. Преднизолон 25 мг в/в в 10:00 с 25.10.2013–28.10.2013 г.
7. Преднизолон 3 раза в день, в рот после завтрака — 10 мг, после обеда — 7,5 мг, после ужина — 5 мг с 31.10.2013 г.
8. Гепарин 0,3 подкожно 6:00, 14:00, 22:00 с 25.10.2013–11.2013 г.
9. Курантил 25 мг в таблетках 3 раза в день в рот с 25.10.2013–11.2013 г.
10. Орошение зева Мирамистином 3 раза в день.
11. Туалет носа физраствором 3 раза в день.
12. Нафтизин 0,05% 1 капля 3 раза в день в нос.
13. Отипакс 3 капли 3 раза в день в левое ухо.
14. Мукалтин 1 таблетка 3 раза в день в рот.
15. Свечи Виферон 500 000 1 раз в день ректально.
16. Лосек 5 мг 2 раза в день, в рот за 30 мин до еды, на ночь с 31.10.2013–11.2013 г.
17. Инфузионная терапия.

Состояние ребенка при выписке удовлетворительное. Не лихорадит. Катаральные явления купированы. Кожа чистая. Зев рыхлый. В легких дыхание умеренной громкости, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез

в норме. Менингеальных знаков нет. Ребенок выписан домой с улучшением под наблюдением участкового педиатра.

Таким образом, в практической деятельности врача педиатра инфекциониста, семейного врача необходимо определять маркеры активной репликации герпетических вирусов 4-го, 5-го и 6-го типов не только у больных с типичными клиническими проявлениями инфекционного мононуклеоза, у длительно лихорадящих, часто болеющих; у детей с лимфаденопатиями, но и с синдромом васкулита с целью уточнения триггерных факторов его развития, а также предупреждения часто неоправданного и длительного назначения антибиотиков при ИМ и обоснования адекватной противовирусной терапии.

Лечение назначают с учетом нозологического диагноза, фазы болезни и ее клинических особенностей.

Выбор методов лечения васкулита предполагает воздействие на возможную причину и основные механизмы развития болезни. Воздействие на триггерный инфекционный агент, подавление иммунного воспаления путем назначения препаратов противовоспалительного и иммунодепрессивного действия: глюкокортикоидов (преднизолон, метилпреднизолон), цитостатиков (циклофосфамид, метотрексат).

Удаление антигенов и циркулирующих иммунных комплексов с использованием внутривенного введения антител, плазмафереза синхронно с пульс-терапией глюкокортикоидами и/или цитостатиками. Коррекция гемостаза: назначение антикоагулянтов, антиагрегантов. Симптоматическая терапия.

Эффект лечения оценивают по динамике клинических синдромов и лабораторных показателей. Лечение в острую фазу заболевания проводят в стационаре, затем продолжают амбулаторно при обязательном диспансерном наблюдении и контроле. ■

Литература

1. Лыскина Г. А. Системные васкулиты. В кн.: Детская ревматология. Руководство для врачей // Под ред. А. А. Баранова, Л. К. Баженовой. М.: Медицина, 2002. С. 221–270.
2. Vanhoutte P. M., Mombouli J. V. Vascular endothelium: vasoactive mediators // Prog. Cardiovasc. Dis. 1996. V. 39. P. 229–238.
3. Yamashita S., Murakami C., Izumi Y. Severe chronic active Epstein-Barr virus infection accompanied by virus-associated hemophagocytic syndrome, cerebellar ataxia and encephalitis // Psychiatry Clin. Neurosci. 1998. Aug; 52 (4): 449–452.
4. Kragshjerg P. Chronic active mononucleosis // Scand.



Рис. 3. Пятнисто-папулезная сыпь с геморрагическим пропитыванием, элементы разных размеров, склонные к сливанию на стопах. Ангионевротические отеки левой стопы, правой кисти. Крупные сливные геморрагические элементы в бедренных и подколенных областях обеих конечностей

- J. Infect. Dis. 1997. 29 (5): 517–518.
5. Okano M. Epstein-Barr virus infection and its role in the expanding spectrum of human diseases // Acta Paediatr. 1998. Jan; 87 (1): 11–18.
6. Толстикова Т. В., Брегель Л. В., Киклевич В. Т., Субботин В. М. Коронариты у детей // Сиб. мед. журн. 2009. № 2. С. 67–69.
7. Nakagawa A., Ito M., Iwaki T. et al. Chronic active

Epstein-Barr virus infection with giant coronary aneurysms // Am. J. Clin. Pathol. 1996. Vol. 105. № 6. P. 733–736.

8. Егорова О. Н., Балабанова Р. М., Чувилов Г. Н. Значение антител к герпетическим вирусам, определяемых у больных с ревматическими заболеваниями // Терапевтический архив. 1998. № 70 (5). С. 41–45.

Для кого тиболон?

А. Л. Тихомиров¹, доктор медицинских наук, профессор

И. Б. Манухин, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Манухина, доктор медицинских наук, профессор

В. В. Казенашев, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

Резюме. Тиболон — синтетический стероид, тканеселективный регулятор эстрогенной активности. В организме человека он метаболизируется в три изомера: 3 альфа-гидрокситиболон, 3 бета-гидрокситиболон и 4 дельта-метаболит, обладающие тканеселективным средством к эстрогенным рецепторам.

Ключевые слова: постменопауза, качество жизни, тиболон.

Abstract. Tibolon is synthetic steroid, tissue-selective regulator of estrogenic activity. In the human organism, it is metabolized into three isomers: 3alpha-gidroksitibolon, 3beta-gidroksitibolon and 4 delta-metabolite, which have tissue-selective affinity for the estrogenic receptors.

Keywords: post-menopause, quality of life, tibolon.

Изменение демографической структуры общества в последние десятилетия привело к увеличению в популяции доли женщин старшей возрастной группы. В настоящее время развитые страны мира стоят перед серьезной социальной и медицинской проблемой — инверсией возрастной «пирамиды», что связано с увеличением продолжительности жизни. Более трети своей жизни современная женщина проводит в состоянии дефицита женских половых гормонов. По данным ВОЗ с каждым годом возрастает число женщин, вступающих в период постменопаузы (к 2030 г. их количество достигнет 1,2 млрд человек). Менопауза, не являясь заболеванием, приводит к нарушению эндокринного равновесия в организме женщины, вызывая приливы, раздражительность, бессонницу, а в последующем — возможные урогенитальные расстройства, повышение риска развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. Все эти данные свидетельствуют о необходимости разработки целого ряда медицинских и социальных мер по защите здоровья, сохранению работоспособности и достойного качества жизни женщин пери- и постменопаузального периода.

Новым этапом в развитии менопаузальной гормональной терапии (МГТ) стали данные о возможности эффективного использования особых групп пре-

паратов как альтернативы традиционной эстрадиолсодержащей заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [1]. Одним из таких препаратов является тиболон, относящийся к категории ГЗН — другие половые гормоны и препараты, применяющиеся для лечения менопаузальных нарушений. Тиболон — синтетический стероид, тканеселективный регулятор эстрогенной активности. В организме человека он метаболизируется в три изомера: 3 альфа-гидрокситиболон, 3 бета-гидрокситиболон и 4 дельта-метаболит, обладающие тканеселективным средством к эстрогенным рецепторам. Гидроксиметаболиты циркулируют в плазме крови в связанном неактивном состоянии в виде сульфатированных форм. Попадая в ткани-мишени (кости, центральная нервная система, мочеполовые органы, сердечно-сосудистая система), метаболиты тиболона реагируют под воздействием сульфатазы, что обеспечивает их эстрогеноподобный эффект. В молочной железе и эндометрии 4 дельта-изомер блокирует сульфатазу, препятствуя формированию активных метаболитов, способных взаимодействовать с эстрогенными рецепторами. Этот изомер обладает также гестагенными и слабыми андрогенными свойствами. В результате достигаются благоприятные эстрогенные эффекты в центральной нервной системе, костях и мочеполовом тракте при отсутствии нежелательных влияний в эндометрии и молочных железах.

Тиболон появился на фармацевтическом рынке с 1988 г. Зарегистрирован в 89 странах для лечения климактерического синдрома, в 45 странах — для профилактики остеопороза. В РФ зарегистрирован препарат Ледибон — тиболон 2,5 мг, который применяется один раз в сутки, желательно в одно и то же время. Показания к применению: лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин спустя 1 год после последней естественной менструации; профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск возникновения переломов, и при непереносимости других препаратов, применяемых для профилактики остеопороза. Начало лечения: естественная менопауза — лечение можно начать через 12 месяцев после последней естественной менструации; хирургическая менопауза — лечение начинают немедленно. Пропуск приема таблетки: менее 12 часов — принять немедленно; более 12 часов — пропустить прием таблетки, следующую таблетку принять в обычное время. Общая переносимость: Ледибон хорошо переносится, нет существенного влияния на массу тела.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что тиболон позволяет контролировать приливы жара, потливость и другие типичные симптомы, такие как бессонница, головная боль и утомляемость. В плане облегчения климактерических симптомов он оказался настолько же эффективным, как и многочисленные схемы эстроген-прогестагенной комбинации (ЭПТ/ЭТ) [8–10], хотя, возмож-

но, не исключено, что тиболон позволяет избежать некоторых побочных эффектов эстроген-прогестагенной комбинации, таких как увеличение массы тела, задержка жидкости, повышение артериального давления, увеличение риска тромбозов и сердечно-сосудистых заболеваний. В плане профилактики остеопороза тиболон также эффективен, что подтверждается данными исследований. В целом, тиболон является эффективным средством для лечения климактерического синдрома и профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе.

¹ Контактная информация:
pacificoff@mail.ru

но, он и характеризуется несколько более медленным началом действия, но может также использоваться в качестве «терапии прикрытия» для облегчения симптомов дефицита эстрогенов у женщин, получающих лечение агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) по поводу миомы матки и эндометриоза [11, 12].

Показано, что тиболон способствует обратному развитию атрофии влагалища (увеличивает кариопикнотический индекс и индекс созревания клеток) и улучшает качество цервикальной слизи [13]. Женщины, получающие лечение тиболоном, отмечают значительное уменьшение сухости во влагалище, выраженности диспареунии и моче-вых симптомов.

Эффекты тиболона в отношении циркулирующих андрогенов отличаются от действия стандартных пероральных схем МГТ (ЭПТ/ЭТ). При использовании тиболона уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), снижается, а не увеличивается, в связи с этим концентрация свободного тестостерона повышается, в то время как при стандартной МГТ (ЭПТ/ЭТ) наблюдается ее снижение. Показано, что увеличивается также концентрация дегидроэпиандростеронсульфата (ДЭАС) [14]. Кроме этого, 4 дельта-изомер тиболона также оказывает некоторое андрогенное действие. Эти свойства тиболона способствуют его благоприятному влиянию на сексуальное благополучие, которое заключается в повышении сексуального влечения, возбуждения, стимуляции сексуальных фантазий и повышении увлажненности влагалища [15–17]. В сравнении со стандартными схемами ЭПТ, тиболон в значительно большей степени способствует увеличению частоты коитусов, повышает степень наслаждения и удовлетворенности половым актом [18]. Что касается частоты оргазма и сексуальной чувствительности, то при применении тиболона или комбинации эстрогенов и андрогенов наблюдается более выраженный эффект, нежели при использовании ЭТ или в контрольной группе [19].

Предполагается, что существенное благоприятное воздействие тиболона на уровень настроения обусловлено нормализацией уровня эндорфинов и его андрогенными свойствами [15, 20]. В сравнительном исследовании с использованием ЭПТ тиболон оказался более эффективным в плане уменьшения выраженности расстройств настроения [21]. Кроме того, его эффект может осуществляться

синергистически с эффектами психоактивных препаратов, что сопровождается более быстрым достижением улучшения у женщин, страдающих депрессией и психозами. Поскольку применение антидепрессантов часто ассоциируется с сексуальной дисфункцией, влияние тиболона на сексуальность у таких женщин сопровождается дополнительными преимуществами.

В рандомизированных контролируемых исследованиях показано, что тиболон вызывает увеличение минеральной плотности костной ткани (МПК) и предотвращает потерю костного вещества [23, 24]. Благоприятные эффекты тиболона наблюдались как в шейке бедра, так и в позвоночнике. Эти благоприятные эффекты отмечались при длительном (10-летнем) лечении [25] как в ранней, так и в поздней постменопаузе у женщин с установленным диагнозом остеопороза и у женщин, получавших лечение агонистами ГнРГ [11, 12, 26–28].

Терапия тиболоном значительно реже вызывает болезненность молочных желез и масталгию, нежели ЭПТ; эта причина гораздо реже, чем в случае ЭПТ, приводит к прекращению лечения тиболоном [8, 9, 23, 29]. Женщины с болезненностью молочных желез или масталгией на фоне ЭПТ, по-видимому, могут воспользоваться благоприятным эффектом при переходе на тиболон [30].

Тиболон не вызывает увеличения плотности ткани на маммограмме [29, 31]. Самопроизвольно возникшая повышенная рентгенографическая плотность молочных желез рассматривается как независимый фактор риска рака молочной железы. В настоящее время неясно, является ли индуцированная ЭПТ плотность молочных желез сурrogатным маркером повышенного риска рака молочной железы, однако повышенная маммографическая плотность может маскировать опухоли молочных желез при скрининговой маммографии, что приводит к поздней диагностике [32]. Кроме того, повышенная маммографическая плотность приводит к увеличению частоты повторных вызовов пациенток, что вызывает страх женщин [33, 34]. Действие тиболона на молочные железы отличается от эффектов ЭПТ. В отличие от ЭПТ, тиболон не повышает риск пролиферации ткани молочной железы, но стимулирует апоптоз [31, 35]. Согласно объединенным данным всех исследований тиболона III/IV фазы, тиболон не вызывал увеличения риска рака молочной железы, в сравнении с плацебо (относительный риск (ОР)

0,50; 95% доверительный интервал 0,11–2,54) [36]. Исследование «Миллион женщин» (MWS) сообщает о повышении ОР рака молочной железы на фоне лечения тиболоном (ОР 1,45; 95% доверительный интервал 1,25–1,67), хотя это увеличение и достоверно ($p < 0,0001$) меньше, чем на фоне ЭПТ [5]. В другом эпидемиологическом исследовании, где использовалась база данных исследований общей практики Великобритании (GPRD), не обнаружено повышения риска при использовании тиболона (ОР 1,02; 95% доверительный интервал 0,78–1,33) [37]. Однако данные этого исследования были опубликованы только в виде тезисов, а не в виде полнотекстовой статьи.

Хотя лучшие доказательства влияния тиболона на развитие рака молочной железы, имеющиеся в настоящее время, получены от MWS, риски, описанные в этом обсервационном исследовании, вероятно, переоценены [3, 4]. Данные проведенных проспективных исследований [2, 33] свидетельствуют о том, что абсолютное увеличение риска рака молочной железы ниже, чем описано в исследовании MWS, и что риск применения тиболона и ЭТ, вероятно, ниже, чем риск использования ЭПТ.

В итоге: для кого Ледибон?

Пациентки в постменопаузе, имеющие вазомоторные симптомы, у которых Ледибон может иметь особое значение:

- женщины с низким уровнем сексуального влечения или так называемой женской сексуальной дисфункцией;
- женщины с расстройствами настроения и женщины, получающие психоактивные препараты;
- женщины с риском ускоренной потери костной ткани;
- женщины с менопаузальной масталгией;
- женщины с повышенной рентгенологической плотностью молочных желез;
- женщины с миомой матки;
- женщины с урогенитальными жалобами.

Пациентки, у которых может оказать благоприятный переход с ЭПТ/ЭТ на Ледибон:

- женщины, у которых имеет место усиление боли в молочных железах;
- женщины, у которых наблюдается увеличение плотности молочных желез, что приводит к частым ложным вызовам на осмотр или получению нечитаемых маммограмм;
- женщины с низким сексуальным влечением;
- женщины с колебаниями настроения;

• женщины с кровотечениями (при условии отсутствия гистопатологических причин для кровотечения).

Пациентки без климактерических симптомов, которых следует иметь в виду (некоторые постменопаузальные женщины без климактерических симптомов или со слабо выраженной симптоматикой могут получить преимущество от лечения Ледибоном):

- женщины с низким сексуальным влечением;
- женщины с колебаниями настроения;
- женщины с остеопенией. ■

Литература

1. Smith C. L., O'Malley B. W. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators // *Endocr Rev.* 2004; 25: 45–71.
2. Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R. et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *J Am Med Assoc.* 2004; 291: 1701–1712.
3. Shapiro S. The Million Women Study: potential biases do not allow uncritical acceptance of the data // *Climacteric.* 2004; 7: 3–7.
4. Whitehead M., Farmer R. The Million Women Study: a critique // *Endocrine.* 2004; 24: 187–194.
5. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study // *Lancet.* 2003; 362: 419–427.
6. EMAS Revised Statement // *Maturitas.* 2005; 51: 8–14.
7. IMS Revised Position Paper // *Climacteric.* 2004; 7: 333–337.
8. Hammar M., Christau S., Nathorst-Böös J., Rud T., Garre K. A double-blind randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms // *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105: 904–911.
9. Huber J., Palacios S., Berglund L. et al. The effect of tibolone compared with conjugated equine oestrogens continuously combined with medroxyprogesterone acetate on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women // *Br J Obstet Gynaecol.* 2002; 109: 886–893.
10. Barakat E. C., Barbosa I. C., Giordano M. G. et al. A randomized, open-label study of conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability // *Climacteric.* 2002; 5: 60–69.
11. Lindsay P. C., Shaw R. W., Coelingh Bennink H. J., Kovic P. The effect of add back treatment with tibolone (Livial®) on patients treated with the gonadotrophin-releasing hormone agonist triptorelin (Decapeptyl) // *Fertil Steril.* 1996; 65: 342–348.
12. Palomba S., Affinito P., Di Carlo C., Bifulco G., Nappi C. Longterm administration of tibolone plus gonadotrophin-releasing hormone agonist for the treatment of uterine leiomyomas: effectiveness and effects on vasomotor symptoms, bone mass and lipid profile // *Fertil Steril.* 1999; 72: 889–895.
13. Morris E. P., Wilson P. O. G., Robinson J., Rymer J. M. Long-term effects of tibolone on the genital tract in postmenopausal women // *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106: 954–959.
14. Doren M., Rubig A., Coelingh Bennink H. J., Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy // *Fertil Steril.* 2001; 75: 554–559.
15. Davis S. R. The effects of tibolone on mood and libido // *Menopause.* 2002; 9: 162–170.
16. Palacios S., Menendez C., Jurado R., Castano J. C., Vargas J. C. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone // *Maturitas.* 1995; 22: 155–161.
17. Laan E., van Lunsen R. H. W., Everaerd W. The effects of tibolone on vaginal blood flow, sexual desire and arousability in postmenopausal women // *Climacteric.* 2001; 4: 28–41.
18. Nathorst-Boos J., Hammar M. Effect on sexual life—a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen // *Maturitas.* 1997; 26: 15–20.
19. Castelo-Branco C., Vicente J., Figueras F. et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women // *Maturitas.* 2000; 34: 161–168.
20. Genazzani A. R., Petraglia F., Facchinetti F. et al. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral-endorphin in castrated rats and in postmenopausal women // *Maturitas.* 1987; 1: 35–48.
21. Egarter Ch., Huber J., Leikermoser R. et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints // *Maturitas.* 1996; 23: 55–62.
22. Meeuwse I. B., Samson M. M., Duursma S. A., Verhaar H. J. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women // *Maturitas.* 2002; 41: 35–43.
23. Roux C., Pelissier C., Fechtenbaum J., Loiseau-Peres S., Benhamou C. L. Randomized, double-blind, 2-year comparison of tibolone with 17-estradiol and norethindrone acetate in preventing postmenopausal bone loss // *Osteoporosis Int.* 2002; 13: 241–248.
24. Lippuner K., Haenggi W., Birkhauser M. H., Casez J.-P., Jaeger P. Prevention of postmenopausal bone loss using tibolone or conventional peroral or transdermal hormone replacement therapy with 17-oestradiol and dydrogesterone // *J Bone Min Res.* 1997; 12: 806–812.
25. Rymer J., Robinson J., Fogelman I. Ten years of treatment with tibolone 2.5 mg daily: effects on bone loss in postmenopausal women // *Climacteric.* 2002; 5: 390–398.
26. Berning B., Kuijk C. V., Kuiper J. W., Coelingh Bennink H. J. T., Kicovic P. M., Fauser B. C. J. M. Effects of two doses of tibolone on trabecular and cortical bone loss in early postmenopausal women: a two-year randomized, placebo-controlled study // *Bone.* 1996; 19: 395–399.
27. Bjarnason N. H., Bjarnason K., Haarbo J., Rosenquist C., Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women // *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2419–2422.
28. Pavlov P. W., Ginsburg J., Kicovic P. M., van der Schaaf D. B., Prelevic G., Coelingh Bennink H. J. T. Double-blind, placebo controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures // *Gynecol Endocrinol.* 1999; 13: 230–237.
29. Lundstrom E., Christow A., Svane G. et al. Effects of tibolone and a continuous combined HRT regimen on mammographic breast density // *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 717–722.
30. Palomba S., Di Carlo C., Morelli M. et al. Effect of tibolone on breast symptoms resulting from postmenopausal hormone replacement therapy // *Maturitas.* 2003; 45: 267–273.
31. Valdivia I., Campodonico I., Tapia A. et al. Effects of tibolone and continuous combined hormone therapy on mammographic breast density and breast histochemical markers in postmenopausal women // *Fertil Steril.* 2004; 81: 617–623.
32. Thurffjell E. Breast density and the risk of breast cancer // *N Engl J Med.* 2002; 347: 866.
33. Chlebowski R. T., Hendrix S. L., Langer R. D. et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial // *J Am Med Assoc.* 2003; 289: 3243–3253.
34. Banks E., Reeves G., Beral V. et al. Impact of use of hormone replacement therapy on false positive recall in the NHS breast screening programme: results from the Million Women Study // *Br Med J.* 2004; 328: 1291–1292.
35. Conner P., Christow A., Kersemaekers W. A comparative study of breast cell proliferation during hormone replacement therapy: effect of tibolone and continuous combined estrogen progestogen therapy // *Climacteric.* 2004; 7: 50–58.
36. Helmond F. A., Kloosterboer H. J. Safety and tolerability profile of Livial. In: Genazzani A. R., editor. Hormone replacement therapy and cancer. The current status of research and practice. Boca Raton: The Parthenon Publishing Group; 2002. P. 252–256.
37. Allen D. S., de Vries C. S., Farmer R. D. T. Pharmaceutical content and regimen of hormone replacement therapy and risk of breast cancer // *Pharmacoeconomics Drug Saf.* 2002; 11 (Suppl 1): 296.

Особенности патогенеза, клиники, диагностики и терапии розацеа

Л. А. Юсупова¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Юнусова, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гараева, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова, кандидат медицинских наук

ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

Резюме. В статье приводятся данные о хроническом заболевании кожи лица с прогрессирующим течением, характеризующимся мультифакториальным генезом, стадийным, длительным, рецидивирующим течением, резистентностью к проводимой терапии. Раскрываются данные по классификации клинических форм розацеа, критериях диагностики и методах терапии этих больных.

Ключевые слова: розацеа, патогенез, триггерные факторы, клинические проявления, критерии диагностики, варианты терапии.

Abstract. The article provides information on chronic disease of the skin with progressive course, characterized by multifactorial genesis, staged, prolonged, recurrent course, resistance to the therapy. The article reveals data on the classification of clinical forms of rosacea, the criteria of diagnosis and methods of therapy of these patients.

Keywords: rosacea, pathophysiology, trigger factors, clinical manifestations, diagnostic criteria, treatment.

Розацеа — хроническое заболевание кожи лица с прогрессирующим течением, характеризующееся персистирующей эритемой, телеангиэктазиями, эпизодами воспаления, появлением папул, пустул и изредка узлов. Розацеа по своей медицинской и социальной значимости продолжает оставаться одной из актуальных проблем дерматологии. Впервые заболевание описал в XIV веке французский врач Гай де Шальяк под названием «купероз», а в 1812 г. английский дерматолог Томас Бэйтман дал ему другое название — «розацеа», которое употребляется в настоящее время [1, 2]. По данным шведского исследования, розацеа встречается приблизительно у 10% среди всего населения земли [3, 4]. По статистическим данным, в США этим заболеванием страдают 13 млн человек. На долю розацеа в России среди всех дерматологических диагнозов приходится около 5% [5, 6]. Встречается дерматоз у всех рас, но преимущественно у светлокожих, людей европеоидной расы.

Особенно предрасположены лица кельтского происхождения (ирландцы, валлийцы) со светочувствительностью кожи I-го и 2-го типов, а также уроженцы Южной Италии. Гораздо реже болеют негры и азиаты. Заболевание начинается обычно на третьем-четвертом десятилетии жизни и достигает расцвета между 40 и 50 годами. Признаки заболевания в виде гиперемии кожи лица встречаются у 1,65% лиц в 12–20 лет. Чаще страдают женщины, но у мужчин заболевание протекает гораздо тяжелее. Розацеа имеет полиэтиологическую природу и является мультифакторным заболеванием, нередко наблюдается у членов одной семьи вследствие генетической предрасположенности [1, 5–7].

В основе патогенеза заболевания наряду с семейной предрасположенностью наблюдаются повышение ферритина, изменения тонуса поверхностных артериальных сосудов кожи, обусловленные действием разнообразных экзогенных и эндогенных факторов. В настоящее время рассматривают такие патогенетические концепции в качестве основных или существенных звеньев в цепи развития розацеа, как экзогенные факторы,

в том числе высокая плотность в коже клеща *Demodex folliculorum*, нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, эндокринной и нервной систем, изменения иммунного статуса, первичные патологические сосудистые реакции, роль компонентов калликреин-кининовой и свертывающей систем [5, 8]. Бактериальные антигены *Bacillus oleronius*, выделенные из клещей *Demodex folliculorum*, являются потенциалом стимуляции воспалительного иммунного ответа у больных с папулезно-пустулезной розацеа. К патогенным свойствам клеща относят его способность вызывать механическое разрушение хелицерами эпителиальных клеток, выстилающих фолликул, а также инициировать формирование в дерме гранулем и воспалительных лимфогистиоцитарных инфильтратов. Возникновение унилатеральных форм розацеа ряд авторов связывают с увеличением количества клеща в определенном ограниченном участке кожи. Клинические характеристики розацеа зависят не только от плотности заселения кожи клещом, но и от выраженности воспалительной реакции в ответ на присутствие паразита. Формирование розацеа,

¹ Контактная информация:
yulizadoc@hotmail.com

Таблица 1

Клинические формы розацеа согласно докладу Экспертного комитета по классификации и стадированию розацеа Национального общества исследования розацеа (США) [7]

Формы розацеа	Клинические признаки
Эритематозно-телеангиэктатическая	- Длительное покраснение кожи после воздействия провоцирующего фактора, обычно в центре лица, но иногда захватывает и другие участки тела, в том числе кожу груди - Чувствительность к местным препаратам в виде жжения, покалывания и/или зуда - Наличие кожи с тонкой текстурой, лишенной смазки кожным салом - Со временем могут развиваться шелушение и телеангиэктазия
Папулопустулезная	- Ярко-красная окраска центральной части лица - Наличие маленьких папул с крошечными пустулами - Кожа вокруг глаз не поражена - Приливы и телеангиэктазия менее выражены, чем при эритематозно-телеангиэктатической форме
Фиматозная	- Наличие толстой сальной кожи с неравномерной узловатой поверхностью - Разрастание или гиперплазия («фима») возможны на: - носу (ринофима); - подбородке (гнатофима); - лбу (ретофима); - ушных раковинах (отофима); - веках (блефарофима)
Глазная	- Поражение периорбитальной кожи с блефаритом и конъюнктивитом - Глазные признаки могут включать интерпальпебральную конъюнктивальную гиперемию, телеангиэктазию, раздражение и сухость - Жжение, покалывание или зуд в глазах - Чувствительность к свету - Ощущение инородного тела
Гландулярный вариант	- Чаще встречается у мужчин - Наличие толстой сальной кожи - Наличие отечных папул и отдельных от них пустул - Вариабельное наличие узловато-кистозных очагов - Обычно отсутствие чувствительности к местным препаратам, отсутствие жжения и покалывания - Отсутствие очагов вокруг глаз - Вариабельное развитие ринофомы - Часто в анамнезе тяжелое акне в подростковом возрасте

возможно, создает благоприятную почву для жизнедеятельности и размножения клеща, который в свою очередь способствует ухудшению клинической симптоматики заболевания, усиливая, в частности, интенсивность субъективных ощущений (зуд, парестезии и др.) [4]. Ряд алиментарных факторов (горячие напитки и пряности) стимулируют слизистую оболочку желудка и за счет рефлекторного действия вызывают расширение кровеносных сосудов лица [9]. По мнению J. Wilkin [10], приливы крови к лицу вызывает не сам кофеин, а горячая вода (более 60 °C). На отсутствие влияния алкогольных напитков в развитии розацеа указано в работе M. Gupta и соавт., которые проанализировали более 600 млн посещений дерматологов за 1995–2002 годы. В качестве триггерных факторов, провоцирующих возникновение начальных стадий розацеа и переход их в более тяжелую стадию, рассматри-

вают также курение, светочувствительность кожи 1-го, 2-го и 3-го типов, наличие этого заболевания среди членов семьи [6, 11]. У большинства больных розацеа установлены те или иные нарушения иммунной системы. Наблюдавшиеся экацеррации розацеа у ВИЧ-инфицированных больных также свидетельствуют о возможном участии иммунной системы в развитии этого дерматоза. Особое патогенетическое значение отводится нарушению регуляции мозгового влияния на кровеносные сосуды кожи лица, в частности на лицевую вену. О роли нарушений функциональной активности головного мозга свидетельствует также нередкое сочетание розацеа и мигрени у женщин среднего и пожилого возраста. Гиперемия, имеющая характер «приливов» в центральной части лица, часто наблюдается у больных до формирования розацеа. Однако существует четкая корреляция между тяжестью офтальмороза-

цеа и выраженностью реакций приливов. Наиболее отчетливо выражена склонность к приливам у больных со стероидной формой розацеа, длительно применявших местные кортикостероидные препараты. У больных с карциноидным синдромом, характеризующимся частыми приливами, развивается розацеа с многочисленными телеангиэктазиями, а порой и ринофимоподобной гиперплазией. При мастоцитозе также можно наблюдать спектр изменений, типичных для розацеа. У женщин чаще после 35 лет, когда нарастает доброкачественная гормональная реакция приливов, формируются легкие формы розацеа. При этом существует явная ассоциация розацеа с мигренью, которая рассценивается как патологическая вазомоторная реакция [5, 8, 12].

Клинические проявления розацеа многообразны, а лечение сложно и отличается разнообразием патогенетических подходов. Тяжесть розацеа ран-

Таблица 2

Критерии диагностики розацеа		
Критерии	Основные	Дополнительные
Критерии диагностики розацеа у взрослых	• Нестойкая эритема • Стойкая эритема • Телеангиэктазии • Папулы/пустулы	• Жжение/покалывание/отек лица • Сухость кожи лица • Воспалительные бляшки • «Глазные» симптомы • Формирование фиматозных изменений
Критерии диагностики розацеа у детей	• Рецидивирующая или постоянная эритема • Телеангиэктазии • Папулы и пустулы без комедонов • Преимущественная локализация на выступающих участках лица • Поражение глаз (один из следующих признаков: рецидивирующий халазион, гиперемия, кератит)	

жируется в зависимости от клинических стадий заболевания. Для определения клинических стадий розацеа наиболее широко применяется система, предложенная Plewig и Kligman. В этой системе для пациентов розацеа в первой стадии характерны эритема или цианоз, которые продолжаются от нескольких часов до нескольких дней, также возможны телеангиэктазии и чувствительность кожи к местным косметическим и лекарственным препаратам. Во второй стадии к этим признакам добавляются папулы и пустулы, часто персистирующие в течение нескольких недель и дольше. Очаги могут распространяться на обширную поверхность лица, кожу головы, шею и другие анатомические области. Розацеа в третьей стадии поражает незначительное количество пациентов и характеризуется крупными воспалительными узлами, при этом у пациента могут наблюдаться фурункулоидные инфильтрации и гиперплазия ткани. Контуры лица иногда меняются, особенно у пациентов с ринофимой [7, 9, 13]. В 2002 г. Экспертный комитет по классификации и стадированию розацеа Национального общества по исследованию розацеа (США) опубликовал специальный доклад, посвященный стандартной классификации розацеа [7, 10]. Комитет определил первичные и вторичные признаки розацеа и выделил четыре основных клинических формы розацеа: эритематозно-телеангиэктатическую, папулопустулезную, фиматозную и глазную (офтальморозацеа), а также дополнительно указал на возможный glandулярный вариант розацеа (табл. 1).

Эти клинические субтипы отражают тяжесть болезни, они имеют переходные формы. Тяжесть болезни оценивается также по патофизиологическим,

социальным и профессиональным критериям [2, 14].

Начальная стадия болезни (эпизодическая эритема) — появление нестойкой гиперемии кожи лица в области носа, щек, средней части лба и верхней части груди (область декольте).

Стойкая эритема наблюдается с формированием телеангиэктазий (купероз).

Эритематозно-телеангиэктатическая — персистирующая эритема, эктазии и центральный отек кожи лица, ощущение жжения или покалывания кожи, инфильтрация или шелушение.

Пустулезный субтип — представляет собой ярко-красные папулопустулезные очаги, располагающиеся группами. По разрешении пустулезных элементов рубцов не остается или они поверхностны. Комедоны отсутствуют. Кожа лица становится отчетно-пористой.

На третьей стадии формируются узлы и бляшки, воспалительные высыпания увеличиваются в размерах и сливаются. Одновременно фиброз и гиперплазия сальных желез могут привести к диффузному увеличению определенных участков кожи («фима»).

Выделяют несколько клинических разновидностей ринофимы: фиброзную, гранулярную, фиброзно-ангиоматозную актиническую. Реже изменения, подобные ринофиме, отмечаются на других участках лица: метофима (подушкообразное утолщение кожи лба), блефарофима (утолщение век за счет гиперплазии сальных желез), тофима (разрастание мочки уха, похожее на цветную капусту), натофима (утолщение кожи подбородка) [14].

Офтальмологическая розацеа. Поражение глаз является частым симптомом розацеа, причем у 20% пациентов оно возникает до, а у 50% — после появления кожного процесса; изредка глаза и кожа поражаются одновременно. Тяжесть поражения глаз не соответствует тяжести кожного процесса. Поражение глаз при розацеа характеризуются блефаритом, конъюнктивитом, иритом, склеритом, гипопионом и кератитом [14, 15].

Стойкий отек кожи (пахидермия) — сравнительно редкое проявление розацеа. В очагах поражения, преимущественно на лбу, носу появляются участки уплотнения кожи, обусловленные лимфостазом, при надавливании на которые ямки не остаются. Эта плотная эритема может осложнять любое хроническое воспалительное заболевание кожи инфекционной этиологии [14].

Люповидная (гранулематозная) розацеа является особой формой заболевания, при которой на фоне нормальной кожи появляются множественные мономорфные желтовато-бурые или коричневатые папулы, дающие при диаскопии симптом «яблочного желе». Морфологическим субстратом узелков является гранулематозное воспаление. Часто поражаются нижние веки [14].

Розацеа, вызванная грамотрицательными бактериями, клинически напоминает вторую или третью стадию розацеа. Характерным симптомом является появление большого количества милиарных пустул желтого цвета [14].

Конглобатная розацеа — редкий вариант розацеа, наблюдающийся у женщин. Характеризуется возникно-

вением на застойно-красном фоне кожи лица геморрагических абсцедирующих узлов и индурированных бляшек. Течение заболевания хроническое, прогрессирующее. От конглобатных акне отличается наличием и локализацией процесса только на лице.

Фулминантная розацеа впервые описана под названием «пиодермия лица». Возможно, это особое заболевание кожи лица, отличающееся как от акне, так и от пиодермии. Заболевание встречается чаще у молодых женщин, локализуется исключительно на лице (на лбу, щеках и подбородке). Процесс начинается внезапно, кожа лица становится диффузно-красной, на этом фоне появляются множественные абсцедирующие узлы и сливные дренажные синусы. На поверхности созревших абсцедирующих узлов формируются множественные пустулы [14].

Для диагностики розацеа у взрослых и детей необходимо наличие как минимум двух критериев (табл. 2) [16].

Розацеа у детей наблюдается редко и выявляется у представителей 1–2 фототипов. У детей длительность покраснения лица свыше 30 минут после школьных физических нагрузок расценивается как риск развития розацеа в более старшем возрасте [16].

Многочисленные варианты терапии розацеа определяются многообразием этиологических и патогенетических факторов дерматоза, его стадией и клинической формой. Терапевтическое действие одних средств направлено на редукцию воспалительных явлений, других — на коррекцию различных нарушений функций внутренних органов, таких как желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система и др. При терапии розацеа необходимо исключить из рациона питания продукты, раздражающие слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и провоцирующие эритему. Пища должна быть теплой. Пациент должен избегать избыточной инсоляции, посещения саун, бань, работы в условиях повышенной температуры. При выполнении физических упражнений следует избегать положений с опущенной головой и поднятия тяжестей. Чрезвычайно важными аспектами, помогающими снизить выраженность симптомов розацеа, являются применение фотозащитных средств, ношение солнцезащитных очков, желательна закрывать

лицо широкополой шляпой, зимой защищать лицо от мороза и сильного ветра [4, 17].

На первом этапе лечения розацеа нужно установить его подтип. Все подтипы характеризуются одним сходным признаком — наличием воспаления. Выраженность симптомов заболевания можно снизить за счет назначения противовоспалительных препаратов и средств по уходу за кожей. Наружная терапия определяется стадией и формой заболевания. В период эритематозной стадии применяются примочки 1–2% раствора борной кислоты, 1–2% раствора резорцина, растительные примочки (настойки чая, ромашки, шалфея, корня алтея). Холодные примочки оказывают сосудосуживающее действие, устраняют чувство жжения и жара. В подострой стадии используют гели с азелаиновой кислотой, лосьоны с метронидазолом или серой, оказывающие противовоспалительное, антибактериальное, акарицидное действие. Наружная антибактериальная терапия позволяет снизить выраженность воспаления, но не влияет на телеангиэктатические изменения в области лица. В последние годы успешными методами лечения телеангиэктазий являлись лазерная и фототерапия. В хронической стадии используют средства для рассасывания воспалительного инфильтрата и противодемодекозного воздействия в случае обнаружения демодекса [4, 9, 17].

Во время гигиенического ухода используют мягкие очищающие средства. После умывания и в течение дня при необходимости используют очищающие растворы. В связи с побочным действием изотретиноина, вызывающего дерматит лица и хейлит, для лечения и защиты кожи губ применяют крем и стик для губ, защитно-регенерирующую помаду. В весенне-летний период необходимо использование фотозащитных средств и ношение солнцезащитных очков, желательна закрывать лицо широкополой шляпой, зимой защищать лицо от мороза и сильного ветра [18, 19].

Всем пациентам показан ротационный массаж для усиления лимфодренажа и устранения отека. Пациенты, которые связывают развитие розацеа с психоэмоциональными факторами, нуждаются в препаратах, применяемых в терапии астенических и астенодепрессивных состояний, а также

соматических расстройств нейрогенной природы.

При лечении воспалительной розацеа легкой степени (эритема, 5–10 папул, пустулы единичные или отсутствующие) рекомендуют применение наружной терапии в сочетании с метронидазолом. В острой стадии показаны примочки и водные лосьоны, в подострой — гели с азелаиновой кислотой, полуспиртовые лосьоны с метронидазолом или серой, оказывающие противовоспалительное, антибактериальное, акарицидное действие [18, 20].

В настоящее время глюкокортикоиды не рекомендуют для использования в местной терапии розацеа, поскольку длительное применение мазей, особенно фторированных, приводит к трансформации дерматоза в стероидную форму. Наружное применение фторсодержащих стероидов обуславливает торпидность заболевания, извращает его клиническую картину и морфологию.

В хронической стадии с целью рассасывания воспалительного инфильтрата и противодемодекозного воздействия в случае обнаружения демодекса можно использовать азелаиновую кислоту, 2–5% препараты серы в виде лосьонов и кремов, 10% суспензию бензилбензоата, мазь Вилькинсона, мазь «Ям», метод Демьяновича и др.

При розацеа средней степени тяжести (эритема, 10–30 папул, 5–20 пустул) или тяжелой (эритема, свыше 30 папул и 20 пустул) в качестве общей терапии наиболее часто применяют метронидазол, изотретиноин и антибиотики тетрациклинового ряда [18].

Положительный эффект антибиотиков тетрациклинового ряда при розацеа объясняется свойством накапливаться в сальных железах, избирательно проникать в участки воспаленной ткани, угнетать действие липазы коринебактерий, что снижает уровень свободных жирных кислот в кожном сале, поддерживающих перифолликулярное воспаление. Длительность лечения тетрациклинами — 12 недель, что повышает риск развития побочных действий. Возможны нарушения деятельности желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, фотосенсибилизация.

Метронидазол является производным нитроимидазола, усиливает защитные и регенераторные функции слизистой оболочки желудка

ЯРКИЕ НОЧИ ЯСНЫЕ ДНИ

- ✦ НАДЕЖНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ^{1,2}
- ✦ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА^{1,3}
- ✦ ЛЕЧЕНИЕ АКНЕ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ^{1,4}
- ✦ СТАБИЛЬНОСТЬ ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА (РЕЖИМ 24 + 4)^{1,5}



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛЕЯ®. Регистрационный номер: ЛП-003298. Международное непатентованное название: дроспиренон + этинилэстрадиол. Фармакотерапевтическая группа: контрацептивное средство комбинированное (эстроген + гестаген). Код АТХ G03AA12. Показания к применению: контрацепция; контрацепция и лечение угревой сыпи средней степени тяжести (acne vulgaris); контрацепция и лечение тяжелой формы предменструального синдрома (ПМС). Противопоказания: тромбозы (венозные и артериальные) и тромбоэмболии в настоящее время или в анамнезе, цереброваскулярные нарушения (в т. ч. в анамнезе), состояния, предшествующие тромбозу в настоящее время или в анамнезе. Наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозных или артериальных тромбозов, такая как резистентность к активированному протеину С, дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S, гипергомоцистеинемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт). Мигрень с очаговыми неврологическими симптомами в настоящее время или в анамнезе. Множественные или выраженные факторы риска венозного или артериального тромбоза; заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелая дислипидемия, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, серьезное хирургическое вмешательство с длительной иммобилизацией; курение в возрасте старше 35 лет; ожирение с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м²; обширная травма. Печеночная недостаточность, тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функции печени). Опухоли печени, в т. ч. в анамнезе. Тяжелая почечная недостаточность, острая почечная недостаточность. Надпочечниковая недостаточность. Панкреатит, в т. ч. в анамнезе, если связан с наличием тяжелой триглицеридемии. Выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания или подозрение на них. Кровотечение из влагалища неуточненной этиологии. Беременность или подозрение на нее и период грудного вскармливания. Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата Лея®. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в состав входит лактоза моногидрат). Способ применения и дозировка: внутрь, ежедневно, в течение 28 дней по 1 таблетке без перерывов, приблизительно в одно и то же время. Прием таблеток из новой упаковки начинается на следующий день после приема последней таблетки из предыдущей упаковки. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: взаимодействие пероральных контрацептивов с другими лекарственными средствами может привести к «прорывным» кровотечениям и/или снижению контрацептивной надежности. Женщины, принимающие эти препараты, должны временно использовать барьерные методы контрацепции дополнительно к приему препарата Лея® или выбрать другой метод контрацепции. Применение препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени (например, фенитоин, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин; также есть предположение в отношении окскарбазепина, топирамата, фелбамата, гризеофульвина и препаратов, содержащих зверобой продырявленный). ВИЧ-протеазы (например, ритонавир) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, неврирапин) и их комбинации. Во время приема препаратов, влияющих на микросомальные ферменты, и в течение 28 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Во время приема антибиотиков (таких как ампициллины и тетрациклины) и в течение 7 дней после их отмены следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции. Если в течение этих 7 дней использования барьерного метода контрацепции заканчиваются активные (розовые) таблетки, то следует пропустить прием таблеток плацебо (белых) из текущей упаковки и начать прием таблеток из следующей упаковки препарата Лея®. КОК могут влиять на метаболизм других препаратов, что приводит к повышению (например, циклоспорин) или снижению (например, ламотриджин) их концентрации в плазме и тканях. У женщин, принимающих препараты, которые могут увеличивать концентрацию калия в плазме крови, рекомендуется определять концентрацию калия в плазме крови во время первого цикла приема препарата Лея®. Особые указания: перед началом или возобновлением применения препарата Лея® необходимо ознакомиться с анамнезом жизни, семейным анамнезом женщины, провести тщательное медицинское и гинекологическое обследование, исключить беременность. Обследование необходимо регулярно повторять. Следует предупредить женщину, что КОК не предохраняют от ВИЧ-инфекции (СПИД) и других заболеваний, передающихся половым путем! Побочные явления (указаны только частые и серьезные, см. полную инструкцию по применению): часто: эмоциональная лабильность, головная боль, тошнота, боль в молочных железах, нагрубание молочных желез, метроррагия, отсутствие менструальноподобного кровотечения, увеличение массы тела. Нечасто: тромбоэмболия легочной артерии, варикозная болезнь вен. Редко: бронхиальная астма, артериальная и венозная тромбоэмболия. Данные постмаркетингового применения: сообщалось о следующих тяжелых побочных реакциях с неизвестной частотой у женщин, принимающих КОК: венозные тромбоэмболические осложнения, артериальные тромбоэмболические осложнения, повышение артериального давления, новообразования печени. Частота диагностики рака молочной железы среди женщин, принимающих КОК, незначительно увеличена, хотя причинно-следственная связь с употреблением КОК не установлена. Передозировка: лечение симптоматическое. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 3 мг + 0,02 мг. По 24 активных таблетки вместе с 4 таблетками плацебо в блистере из ПВХ/ПВДХ/Алю. По 1, 2, 3 или 6 блистеров вместе с кармашком для ношения блистера и инструкцией по применению в картонной пачке. Перед назначением ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Реклама

SARUBEDRZ.16.03.0286

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лея® от 10.11.2015. 2. Hemdri L. et al. Contraception. 2009 Jul; 80(1): 18–24. 3. Yonkers K.A. et al. Obstet Gynecol. 2005 Sep; 106(3): 492–501. 4. Koltun W. et al. Contraception 77 (2008) 249–256. 5. Bresciani B.V. et al. Minerva Ginecol. 2010 Jun; 62(3): 261–6.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

и кишечника, оказывает выраженное противоотечное действие. Этот препарат в синергизме с пальмитиновой кислотой, содержащейся в коже человека, подавляет функциональную активность нейтрофилов, тем самым снижая продукцию последними медиаторов воспаления. Продолжительность лечения метронидозолом может составлять от 4–6 до 8 недель [9].

При лечении папулезной инфильтративной розацеа среди системных препаратов наиболее эффективен изотретиноин. Перед назначением и на протяжении всего курса лечения ретинолом и изотретиноном обязателен ежемесячный контроль биохимических показателей крови (общий билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, глюкоза, креатинин, щелочная фосфатаза) [19].

При поздней розацеа лечение ринофимы, как правило, заключено в хирургическом иссечении гипертрофированных тканей. Различные способы операций могут быть сведены к следующим основным вариантам: клиновидное иссечение пораженных тканей с последующим наложением швов; подкожное иссечение разрастаний соединительной ткани; глубокая декорткация вплоть до хрящевого основания. Часто прибегают к использованию хирургических лазеров (аргонового и углекислого), при помощи которых осуществляют эффективную бескровную реконструкцию мягких тканей носа, не оставляющую послеоперационных рубцовых изменений. Дермабразия показана больным папулопустулезной, кистозной и узловатой формами розацеа. К послеоперационным осложнениям дермабразии относят вторичную инфекцию и посттравматические рубцы, лейкодерму, формирование эпидермальных кист [4, 19].

Наилучших результатов при лечении фулминантной розацеа достигают проведением терапии по схеме: преднизолон 1 мг/кг 5–7 дней с последующим снижением дозы и отменой на 10–14 день и изотретиноин с 7-го дня приема преднизолона по 1,0 мг/кг с последующим снижением на протяжении 2–6 месяцев [18].

Криотерапия оказывает противовоспалительное, сосудосуживающее и антидемодекозное действие и показана больным независимо от стадии

заболевания. Аппликации жидкого азота проводят через день или ежедневно до глубокого отшелушивания кожи. При этом в дерме уменьшается инфильтрация вокруг сосудов и фолликулов. Электрокоагуляцию применяют для разрушения телеангиэктазий, папулезных и папулопустулезных элементов. Количество процедур колеблется от 20 до 100 в зависимости от стадии и распространенности процесса. Для деструкции телеангиэктазий также могут применяться длинноволновые (577 и 585 нм) лазеры. Световой пучок, генерируя тепловой эффект внутри поверхностного кровеносного сосуда, вызывает разрушение последнего, не затрагивая прилегающие ткани [18]. Тяжелое течение розацеа: папулопустулезная и инфильтративно-продуктивная стадии, конглобатная и фульминантная форма являются показаниями к госпитализации больных.

Таким образом, ввиду полиэтиологичности и разнообразия клинической картины розацеа является сложным для лечения заболеванием с точки зрения как врача, так и пациента. В связи с хроническим рецидивирующим упорным течением розацеа больным рекомендуют последовательное комплексное применение терапевтических мероприятий, включая диетотерапию, ограничение спирто-содержащих продуктов, прием слегка охлажденной пищи, исключение раздражающих косметических средств, использование холодных протираний, фотопротекторов. Правильная диагностика заболевания в раннюю стадию и адекватное лечение с помощью противовоспалительных препаратов могут предотвратить прогрессирование розацеа и улучшить качество жизни пациентов. ■

Литература

1. Ахтямов Н. С., Бутков Ю. С. Практическая дерматокосметология. Учебное пособие. М.: Медицина. 2003. С. 270–277.
2. Юсупова Л. А. Современный взгляд на проблему розацеа // Журнал международной медицины. 2014. № 2 (7). С. 66–73.
3. Gupta A. K., Chaudhry M. M. Rosacea and its management: an overview // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005. № 19. P. 273–285.
4. Юсупова Л. А. Современные аспекты диагностики и терапии розацеа // Журнал междуна-

- родной медицины. 2014. № 5 (10). С. 115–121.
5. Потекаев Н. Н., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. и др. Акне и розацеа / Под ред. Потекаева Н. Н. М.: Издательство «Бинорм». 2007. С. 109–190.
6. Самоделкина К. А., Короткий Н. Г., Маяцкая Т. В. Современные концепции этиологии и патогенеза розацеа // Клиническая дерматология и венерология. 2012. № 3. С. 4–8.
7. Адаскевич В. П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Издательство Панфилова, Бинорм. Лаборатория знаний. 2014. С. 261–271.
8. Abram K., Selma H., Maarros H., Una M. Risk factors associated with rosacea // J Euro Acad dermatological Venereol. 2010. № 24 (5). P. 565–571.
9. Адаскевич В. П., Козин В. М. Кожные и венерические болезни. М.: Мед. лит. 2006. С. 345–351.
10. Wilkin J., Dahl M., Detmar M. et al. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society expert committee on the classification and staging of rosacea // J Am Acad Dermatol. 2002. № 46. P. 584–587.
11. Gupta M. A., Gupta A. K., Chen S. J., Johnson A. M. Comorbidity of rosacea and depression: an analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey and National Hospital Ambulatory Care Survey Outpatient Department data collected by the U. S. National Center for Health Statistics from 1995 to 2002 // Br J Dermatol. 2005. № 153 (6). P. 1176–1181.
12. Drummond P. D. Blushing in rosacea sufferers // J. Psychosom. 2012. № 72 (2). P. 153–158.
13. Plewig G., Kligman A. M. Rosacea. Acne and Rosacea, 3d edn. Berlin: Springer-Verlag. 2000. P. 456–501.
14. Родионов А. Н. Дерматокосметология. СПб: Наука и Техника, 2011. С. 132–148.
15. Olitz M., Checking J. Rosacea and its ocular manifestations // Optometry. 2011. № 82 (2). P. 92–103.
16. Аравийская Е. Р., Самцов А. В. Розацеа. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных розацеа. 2015. 19 с.
17. Бауман Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика / Пер. с англ. Потекаев Н. Н. М.: МЕДпресс-информ. 2012. С. 254–262.
18. Кудрина М. И., Демина О. М., Бутков Ю. С., Ахтямов Н. С. Розацеа // Клиническая дерматокосметология. 2009. Т. 2. С. 497–511.
19. Дерматокосметология. Клинические рекомендации / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭКС-Пресс. 2010. С. 203–211.
20. Tsiskarishvili N. V., Katsitadze, Tsiskarishvili Ts. New opportunities in the treatment of early stages of rosacea // Georgian Med News. 2013. № 214. P. 23–28.

Иммунное питание в онкохирургии

В. Э. Хороненко¹, доктор медицинских наук
Д. С. Баскаков, кандидат медицинских наук
В. М. Хомяков, кандидат медицинских наук
А. Б. Рябов, доктор медицинских наук
Ю. С. Донскова, кандидат медицинских наук
П. А. Суворин
А. С. Маланова

ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена МЗ РФ, Москва

Резюме. Больные, подлежащие обширным онкологическим хирургическим вмешательствам, часто имеют тяжелую исходную нутритивную недостаточность. Нутритивный дефицит приводит к депрессии гуморального и клеточного звеньев иммунитета, нарушениям воспалительного ответа и угнетению функции заживления раневой поверхности. Периоперационное применение готовых смесей для энтерального питания позволяет ускорить процесс заживления ран, корректировать иммунные нарушения, нормализовать воспалительные реакции, снизить число периоперационных осложнений.

Ключевые слова: онкологические хирургические вмешательства, нутритивная недостаточность, энтеральное питание.

Abstract. Patients requiring extended cancer surgery for neoplastic disease often present severe preoperative malnutrition. Malnutrition is associated with depression of humoral and cellular immune function, alterations in the inflammatory response and delay or failure of the wound healing process. Perioperative intake of enteral nutrition improves wound healing parameters, patients' immunological status, inflammatory response, decreases the incidence of morbidity, infection complications.

Keywords: cancer surgery, malnutrition, enteral nutrition.

Современные технологии в онкологии и хирургии позволили в настоящее время принципиально изменить взгляды на резектабельность опухолей и функциональную операбельность онкологических больных. Значительно возросли объемы и травматичность выполняемых в онкохирургии вмешательств. Бурное развитие на протяжении последних лет анестезиологии и интенсивной терапии позволяет сегодня выполнять обширные радикальные оперативные вмешательства у наиболее тяжелого геронтологического контингента больных с разнообразной, часто субкомпенсированной, сопутствующей патологией.

Хорошо известно, что пациентами онкологических стационаров часто становятся люди именно старшей возрастной группы, страдающие массой конкурирующих хронических заболеваний, а наличие новообразования усугубляет течение любого из них. При распространенном опухолевом процессе в организме больного возникают разнообразные нарушения, связанные с изменением алиментарного статуса, белково-синтетических процессов и электролитного баланса, гиповолемией, угнетением функции кроветворения, коагулопатией, активацией окислительных процессов с подавлением антиоксидантной защиты, затрагивающие все органы и системы. При опухолевой интоксикации формируется так называемая «метаболическая иммуносупрессия», обусловленная нарушением процессов регуляции и обмена веществ [1].

Ряд пациентов, узнав об онкологическом диагнозе, резко снижают объем питания, ошибочно предполагая, что, принимая пищу, они «кормят» опухоль. Однако такое бытовое суждение является в корне неверным. Кроме того, оперативные вмешательства по поводу злокачественных опухолей ЛОР-органов и верхних отделов желудочно-кишечного тракта характеризуются невозможностью физиологического приема пищи в течение нескольких суток после операции, что усугубляет исходную нутритивную недостаточность. На сегодняшний день в основе подготовки пациентов к противоопухолевому лечению (хирургическому, химиотерапевтическому или радиологическому) лежит стремление к устранению алиментарной недостаточности и восстановлению нарушенной иммунной защиты.

¹ Контактная информация:
 khoronenko_mnioi@mail.ru

Любая, даже незначительная по объему операция является мощным стрессорным фактором, приводящим к мобилизации всех имеющихся резервов организма, что обеспечивается выбросом гормонов коры надпочечников и запуском процессов катаболизма. Тем более это касается больших по объему и травматичности радикальных оперативных вмешательств, принятых в современной онкологии.

На фоне усиленного распада гликогена, а затем углеводов и жиров, нарушения процессов их окисления происходит подавление синтеза белка. В то же время активный катаболизм приводит к быстрому расходу резервов ослабленного заболеванием организма и значительному угнетению иммунной системы, что в условиях голодания резко снижает репаративные возможности. Следствием этих процессов является увеличение риска развития таких осложнений, как несостоятельность хирургических анастомозов, присоединение раневой инфекции и нозокомиальной пневмонии, которые часто носят фатальный для онкологического пациента характер [1].

Коррекцию вышеназванных нарушений необходимо начинать как можно раньше, по возможности до старта противоопухолевого лечения. С этой целью высокоэффективно применение смесей для энтерального питания, позволяющих компенсировать алиментарную недостаточность в короткие сроки. Раннее начало энтерального питания в послеоперационном периоде способствует быстрой нормализации метаболизма клеток кишечной стенки, стимулирует работу кишечника, у пациентов быстрее начинается отхождение газов, появляется перистальтика и самостоятельный стул [3]. Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что использование энтеральных смесей приводит к снижению частоты развития гнойно-септических осложнений, сроков пребывания пациентов в стационаре, что в целом существенно улучшает результаты хирургического лечения онкологических больных [2].

Таким образом, своевременное устранение алиментарной недостаточности и иммуносупрессии является важным аспектом достижения хороших результатов в терапии онкологических больных. Применение энте-

рального питания обладает неоспоримым преимуществом в сравнении с парентеральным, к которому следует прибегать только в случае невозможности доставки фармаконутриентов через желудочно-кишечный тракт.

Рекомендации по оптимизации энтерального питания

Известно, что недостаточное энтеральное питание в течение более чем 14 суток связано с увеличением летальности [4]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации клинического питания и метаболизма (The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) энтеральные питательные смеси назначаются пациентам с умеренной и тяжелой нутритивной недостаточностью, а также с нормальной алиментацией, если предполагается, что после операции они не смогут есть в течение 7 и более суток или в течение 10 суток будут принимать менее 60% адекватного объема питания. В случае, если у пациента имеется хотя бы один из следующих критериев: потеря массы тела 10–15% в течение 6 месяцев, индекс массы тела $< 18,5 \text{ кг/м}^2$, сывороточный альбумин $< 30 \text{ г/л}$ (без признаков печеночной или почечной дисфункции), рекомендуется отложить оперативное вмешательство на 10–14 дней для коррекции нутритивного дефицита, при условии, что это возможно.

В послеоперационном периоде необходимо стремиться к началу энтерального питания в первые 24 часа. При наличии анастомозов проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта (операции на пищеводе, желудке, поджелудочной железе) питание должно осуществляться через назоинтестинальный зонд, введенный за анастомоз. В случае, если питательная смесь поступает непосредственно в кишку, следует начинать с малой скорости потока (10–20 мл/ч), что связано с низкой толерантностью кишечной стенки к высоким объемам. Скорость введения можно постепенно увеличивать до достижения целевого объема. Это может занять 5–7 дней и не нанесет существенного вреда. Если зондовое питание осуществляется по назогастральному зонду, начальная скорость подачи питательной смеси составляет 30 мл/ч.

Большинству пациентов для энтерального питания подходят обычные

смеси. Однако у пациентов, перенесших тяжелые травмы, и у онкологических больных, подлежащих выполнению таких вмешательств, как ларингэктомия, фарингэктомия, эзофагэктомия, гастрэктомия, панкреатодуоденальная резекция, рекомендовано отдать предпочтение иммунным смесям, т.е. смесям, дополнительно насыщенным аргинином, омега-3 жирными кислотами и нуклеотидами. Энтеральная поддержка должна быть начата за 5–7 суток до операции, окончание поддержки должно произойти не ранее 5 суток послеоперационного периода [4].

Иммунные компоненты питательных смесей

В течение последних лет для энтерального питания онкологического контингента больных широко используются полноценные энтеральные смеси, обогащенные аргинином, омега-3 жирными кислотами и нуклеотидами. Показано, что использование данных смесей улучшает репаративные функции, нормализует иммунный и воспалительный ответы [3].

Аргинин является функционально важной и «условно незаменимой» аминокислотой. Он вступает в реакцию с NO-синтазой, в результате которой образуется оксид азота (NO). Эндотелиальный оксид азота является важным регулятором сосудистого тонуса и тканевой микроциркуляции, активно участвует в противовоспалительном ответе. NO активно вовлечен в процесс поддержания целостности слизистых оболочек организма, барьерной функции кишечника. Являясь противовоспалительным медиатором, он участвует в регуляции абсорбционных процессов в кишечнике в условиях воспаления или травмы. Ингибирование синтеза NO в различных животных моделях, в которых индуцируются травмы кишечника, увеличивает площадь повреждения кишки [5].

Жирные кислоты подразделяются на два основных семейства полиненасыщенных жирных кислот: омега-3 жирные кислоты, которые включают эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, и омега-6 жирные кислоты, которые включают линолевую, арахидоновую, гамма-линоленовую кислоты [6]. Названные жирные кислоты являются незаменимыми, так как не могут быть син-

тезированы организмом и поступают только с питанием. Наибольший интерес для использования в качестве дополнительного компонента питательных смесей представляют омега-3 жирные кислоты. Они играют важнейшую роль в реакции организма на воспаление. Омега-3 жирные кислоты угнетают продукцию провоспалительных цитокинов, ингибируют активацию убиквитин-зависимой системы протеолиза, подавляют процессы деградации белков. Данные эффекты достигаются за счет их способности несколько изменять свойства клеточных мембран, воздействуя на фосфолипидные каналы. Изменяя свойства клеточной мембраны и оказывая модулирующее воздействие на факторы транскрипции, омега-3 жирные кислоты опосредованно снижают экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли. Кроме того, благодаря им происходит перемещение арахидоновой кислоты в мембранах клеток, вовлеченных в иммунную реакцию или воспаление, что ведет к снижению продукции факторов воспаления (простагландинов, тромбосанов и лейкотриенов) [7].

Нуклеотиды, входящие в состав иммунного питания, представляют собой нитрогены, связанные с пентозными и фосфатными группами. В организме человека эти соединения принимают непосредственное участие практически во всех биохимических процессах, таких как построение нуклеиновых кислот — ДНК, РНК и АТФ, регуляция метаболизма, образование коэнзимов. Нуклеотиды обычно синтезируются *de novo* из субстратов (глутамин, глицин, аспартат, тетрагидрофолат, CO_2). В условиях катаболического стресса, происходящего в организме, синтеза может оказаться недостаточно. Первыми дефицит нуклеотидов ощущают ткани кишечника и лимфоидные ткани, ассоциированные с кишечником. Однако эти ткани способны вовлекать в свой метаболизм нуклеотиды, поступающие с питанием. Именно поэтому так важно включение в иммунные питательные смеси нуклеотидов [7].

Данные современной литературы

В настоящий момент рынок смесей для энтерального питания обширен

и многообразен. Иммунные смеси обычно содержат в себе помимо нутриентов, обеспечивающих непосредственно алиментарную функцию, комплекс ингредиентов с выраженными иммунными свойствами. По данным литературы, иммунное питание хорошо переносится пациентами, а комплайнс составляет порядка 80% [8]. Современные исследования показывают, что использование в периоперационном периоде смесей для энтерального питания, насыщенных аргинином, омега-3 жирными кислотами и нуклеотидами, оказывает благотворное влияние на его течение. Происходит значимое снижение частоты послеоперационных осложнений и летальности, ускоряются репаративные процессы и синтез коллагена. На этом фоне существенно быстрее происходит заживление послеоперационных ран, а частота раневых инфекций значительно снижается. Кроме того, у пациентов после операции ниже темпы падения уровня преальбумина и лимфоцитов, ретинол-связывающего белка, являющихся индикаторами нутритивного статуса, и более раннее, чем при применении обычных энтеральных смесей, их восстановление [1, 3].

В ряде исследований показано, что у пациентов, получающих иммунное питание, на фоне операционного стресса иммунная система угнетается в меньшей степени в сравнении с больными, находящимися на изокалорийной и изонитрогенной диете. Так, иммунное питание позволяет удерживать более высокие концентрации Т-лимфоцитов, хелперных Т-клеток (CD4) и активированных Т-клеток (CD3, HLA-DR). Помимо клеточного, улучшаются показатели и гуморального иммунитета в виде увеличения количества В-лимфоцитов, более высокой концентрации интерферона- γ , IgG, IgM на разных этапах послеоперационного периода [9].

В настоящее время существует точка зрения, что использование иммунных смесей только после операции не позволяет высокоэффективно предотвратить развитие иммуносупрессии, вызванной хирургическим стрессом. Большинство исследователей в этой области настаивают на начале иммунного энтерального питания до операции, что, по их мнению, способствует лучшей защите иммунной

системы в течение всего периоперационного периода [10]. Максимальный положительный эффект иммунного питания достигается при его назначении за 5–10 суток до предстоящего вмешательства. У получающих его пациентов отмечена более низкая концентрация фактора некроза опухоли в крови по сравнению с питающимися обычными смесями [11]. Кроме того, предоперационная концентрация эпитопов HLA-DR на моноцитах на фоне иммунного питания значительно выше, а ответ гиперчувствительности замедленного типа улучшается до операции и остается улучшенным до выписки из стационара [12].

Известно, что имеется прямая корреляция между снижением микроциркуляции в стенке кишки и частотой несостоятельности анастомозов [13]. При назначении иммунного питания не менее чем за 5 суток до операции происходит улучшение оксигенации и перфузии кишечной стенки [14]. Показано, что на фоне применения питательных смесей, насыщенных аргинином, омега-3 жирными кислотами и нуклеотидами, частота возникновения несостоятельности анастомозов значимо снижается [15]. Адекватное применение иммунного энтерального питания способствует снижению продолжительности пребывания пациентов после операции в отделении реанимации и интенсивной терапии и госпитализации в целом [1, 3, 16, 17].

Особенно важно отметить, что использование иммунного питания улучшает результаты лечения не только больных без исходного нутритивного дефицита, но и с исходной нутритивной недостаточностью, характерной для пациентов с опухолями головы и шеи, органов пищеварения и желудочно-кишечного тракта. Энтеральное питание в пред- и послеоперационный периоды смесями, насыщенными аргинином, омега-3 жирными кислотами и нуклеотидами, способствует сокращению длительности пребывания таких больных в стационаре на 3 дня и уменьшению частоты послеоперационных осложнений на 40% [17].

Так, по данным Y. Okamoto и соавт., предоперационная нутритивная терапия специализированными продуктами, содержащими иммуноактив-

ные компоненты, приводит к достоверному сокращению длительности системного воспалительного ответа ($p = 0,04$) и частоты инфекционных осложнений (раневой инфекции, внутрибрюшного абсцесса, эмпиемы, катетер-ассоциированной инфекции, $p = 0,039$) у больных, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка [18].

Метаанализ результатов 21 клинического исследования за период с 1985 по 2009 гг. с включением 2730 пациентов показал эффективность применения энтерального питания, обогащенного иммуноактивными веществами (аргинин, нуклеотиды, омега-3 жирные кислоты). В исследовании были включены больные, перенесшие оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, главным образом по поводу онкозаболеваний. В группе пациентов, которым проводилось энтеральное питание, обогащенное иммуноактивными веществами (immunonutrition), отмечено достоверное снижение частоты послеоперационных осложнений ($OR = 0,48$) и койко-дня (в среднем на 2 дня) [19].

Иммунное питание необходимо начинать в ранние сроки и у пациентов, подлежащих резекции поджелудочной железы. Показано, что раннее начало энтерального питания специализированными смесями у категории больных, подлежащих вмешательствам на панкреатобилиарной зоне, не увеличивает частоту формирования билиарных или панкреатических фистул и не приводит к стимуляции экзокринной функции поджелудочной железы [17, 20].

Иммунное питание играет важную роль не только у пациентов, подлежащих оперативному вмешательству, но и у больных, находящихся в критическом состоянии в отделении реанимации. Так, в сравнении с обычной изокалорийской изонитрогенной смесью, использование иммунного питания (аргинин, омега-3 жирные кислоты, нуклеотиды) у критических пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии позволяет снизить частоту инфекционных осложнений на 60%, продолжительность выполнения искусственной вентиляции легких — на 4 дня, длительность пребывания в стационаре — на 8 дней, снижаются также длительность анти-

бактериальной терапии и вероятность возникновения случаев bacteremia [16, 21, 22].

У септических больных иммунное питание позволяет улучшить показатели степени тяжести сепсиса до 5,2, по сравнению с группами на стандартной смеси — 7,8. Кроме того, отмечаются более высокие концентрации рецепторов ИЛ-2 и раннее восстановление способности палочкоядерных лейкоцитов к фагоцитозу [23]. Положительное влияние иммунных питательных смесей, содержащих аргинин, омега-3 жирные кислоты и нуклеотиды, на репаративные процессы и иммунный статус критических пациентов проявляется в снижении летальности на 13%. Важным является тот факт, что применение иммунного питания у наиболее тяжелого контингента больных, с низкими оценками по шкале APACHE II (10–15), позволяет снизить летальность с 28% до 4% в сравнении с пациентами, получающими стандартные смеси [22].

Собственный опыт

В своей повседневной практике анестезиологи-реаниматологи и хирурги МНИОИ им. П.А.Герцена руководствуются современными подходами к нутритивной терапии онкологических больных и рекомендациями ESPEN. Все поступающие в институт пациенты, подлежащие выполнению обширных онкологических вмешательств, по назначению предоперационного консилиума получают нутритивную поддержку иммунными смесями. В послеоперационный период иммунное энтеральное питание, при отсутствии противопоказаний, начинается в первые 24 часа с учетом энергетической потребности, которая у онкологического больного составляет 25–30 ккал/кг/сут, а при тяжелой нутритивной недостаточности — до 35 ккал/кг/сут и выше. На сегодняшний день в институте накоплен многолетний опыт применения энтеральных питательных смесей, насыщенных аргинином, омега-3 жирными кислотами и пептидами, таких как Impact Enteral и Impact Oral.

Начало иммунного энтерального питания пациентов до госпитализации позволяет корректировать алиментарную недостаточность, иммунный дефицит, подготовить организм к хирургической и химиолучевой агрессии. С момента начала энтераль-

ного питания и до госпитализации происходит улучшение субъективного самочувствия пациентов. При лабораторном контроле отмечается повышение количества лимфоцитов на 10%, уровня общего белка на 6 г/л, нормализация уровня мочевины плазмы крови, снижение исходно повышенного уровня протеина С в среднем на 10 г/л.

На этапе внедрения подходов к использованию энтеральной нутритивной поддержки нами было проведено исследование среди пациентов, получавших обычные энтеральные смеси и иммунные (Impact Enteral и Impact Oral).

У пациентов, получавших обычные питательные смеси, по данным иммунологического исследования, после операции происходило достоверное снижение относительного содержания Т-лимфоцитов на 59% от нормы и на 40% от исходного уровня, а также Т-хелперов/индукторов, Т-киллеров/супрессоров, естественных киллеров ($CD16^+$) и В-лимфоцитов. Тенденции к восстановлению этих показателей не отмечали к 10-м и даже к 14-м суткам после операции, причем содержание активированных лимфоцитов ($HLA-DR^+$) оставалось значительно ниже исходного уровня. Такие сдвиги иммунограммы указывали на «паралич» механизмов естественной резистентности, сохраняющийся значительный дисбаланс в работе иммунной системы спустя 2 недели после операции. Клинически у этих пациентов отмечали удлинение периода послеоперационной реабилитации, замедление репаративных процессов; у 12,6% из них возникли гнойные осложнения, потребовавшие повторных операций. Время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) пациентов с гнойно-воспалительными осложнениями составило $15,2 \pm 3,5$ сут (в сравнении с $3,4 \pm 1,5$ сут при неосложненном течении послеоперационного периода у больных этой группы). Пациентам требовалось назначение дорогостоящих антибактериальных препаратов. Общая продолжительность нахождения в стационаре увеличилась в среднем до $53,3 \pm 12,6$ сут в сравнении с $17,5 \pm 8,1$ сут при неосложненном послеоперационном периоде.

У пациентов, получавших иммунное питание, снижение относитель-

ного содержания субпопуляций лимфоцитов в 1-е сутки после операции не превышало 20% от исходного уровня, к 5-м суткам отмечали восстановление содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, возрастание HLA-DR⁺; к 10-м суткам после оперативного вмешательства показатели иммунограммы практически достигали исходных величин, что достоверно отличалось от группы пациентов, получавших обычные энтеральные смеси ($p < 0,05$). Уровень протеина С нормализовался в среднем также на трое суток раньше ($p < 0,05$). Частота гнойно-воспалительных осложнений составила 4,3% ($p < 0,05$, относительно группы с обычным энтеральным питанием). Сроки пребывания пациентов, получавших иммунные смеси и имевших гнойно-воспалительные осложнения, в ОРИТ составили $7,8 \pm 1,6$ сут, в стационаре — $25,3 \pm 5,2$ сут; при неосложненном послеоперационном периоде сроки пребывания в ОРИТ составили $2,3 \pm 1,2$ сут, в стационаре — $15,2 \pm 3,1$ сут. Доверительный интервал отличий по срокам пребывания в ОРИТ и стационаре относительно пациентов, получавших обычные смеси, $< 0,05$.

Таким образом, назначение смесей для энтерального питания, насыщенных аргинином, омега-3 жирными кислотами и пептидами (таких как Impact Oral и Impact Enteral), позволяет снизить тяжесть и частоту послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в 3 раза, сроки пребывания в ОРИТ и стационаре в 2 раза.

Заключение

Нутритивная терапия иммунными смесями для энтерального питания, обогащенными аргинином, омега-3 жирными кислотами и нуклеотидами, является наиболее эффективным методом нутритивной поддержки у онкологических больных, подлежащих выполнению обширных онкологических вмешательств. Энтеральная поддержка должна быть начата за 7–10 суток до операции и продолжаться в раннем послеоперационном периоде не менее 5 суток. Использование иммунного питания в периоперационном периоде позволяет корректировать обусловленные опухолевым процессом иммунные нарушения и алиментарную недостаточность, повысить резистентность организма к стрессовым факторам, достоверно снизить число периопера-

ционных осложнений (инфекционных и неинфекционных), сократить сроки пребывания больных в отделении реанимации и интенсивной терапии и стационаре. ■

Литература

1. Farrerasa N., Artigas V., Cardonac D. et al. Effect of early postoperative enteral immunonutrition on wound healing in patients undergoing surgery for gastric cancer // *Clinical Nutrition*. 2005. Vol. 24. № 1. P. 55–65.
2. Хороненко В. Э., Хомяков В. М., Баскаков Д. С., Рябов А. Б., Донцова Ю. С., Алексин А. А. Возможности ранней реабилитации больных в онкохирургии // *Доктор. Ру. Анестезиология и реаниматология. Медицинская реабилитация*. 2016, № 12 (129), ч. 1, с. 53–58.
3. Braga M., Gianotti L., Radaelli G., Vignali A. et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing cancer surgery: results of a randomized double-blind phase 3 trial // *Arch Surg*. 1999. Vol. 134. № 4. P. 428–433.
4. Weimann A., Braga M., Harsanyi L. et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation // *Clin Nutr*. 2006. Vol. 25. № 2. P. 224–244.
5. El-Shimi M. S., Awad H. A., Abdelwahed M. A. et al. Enteral L-Arginine and Glutamine Supplementation for Prevention of NEC in Preterm Neonates // *Int J Pediatr*. 2015: 856091.
6. Iwase H., Kariyazono H., Arima J. et al. Nutritional Effect of Oral Supplement Enriched in ω -3 Fatty Acids, Arginine, RNA on Immune Response and Leukocyte-platelet Aggregate Formation in Patients Undergoing Cardiac Surgery // *Nutr Metab Insights*. 2014. № 7. P. 39–46.
7. Sobotka L. Basics in clinical nutrition. Galen. 2011. P. 723.
8. Shirakawa H., Kinoshita T., Gotohda N. et al. Compliance with and effects of preoperative immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy // *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2012. Vol. 19. № 3. P. 249–258.
9. Kemen M., Senkal M., Homann H. et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine, ω -3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: An immunological evaluation of Impact® // *Crit Care Med*. 1995. Vol. 23. № 4. P. 652–659.
10. Heys S., Walker L., Smith I., Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. A meta-analysis of randomized controlled clinical trials // *Ann Surg*. 1999. Vol. 229. № 4. P. 467–477.
11. Hamza N., Darwish A., O'Reilly D. et al. Perioperative Enteral Immunonutrition Modulates Systemic and Mucosal Immunity and the Inflammatory Response in Patients With Periampullary Cancer Scheduled for Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial // *Pancreas*. 2015. Vol. 44. № 1. P. 41–52.
12. Tepaske R., Velthuis H., Oudemans-van Straaten H. et al. Effect of preoperative oral immune-enhancing nutritional supplement on patients at high risk of infection after cardiac surgery: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. 2001. Vol. 358. № 9283. P. 696–701.
13. Vignali A., Gianotti L., Braga M. et al. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak // *Dis Colon Rectum*. 2000. Vol. 43. № 1. P. 76–82.
14. Braga M., Gianotti L., Vignali A. et al. Preoperative oral arginine and ω -3 fatty acid supplementation improves the immunometabolic host response and outcome after colorectal resection for cancer // *Surgery*. 2002. Vol. 132. P. 805–814.
15. Waitzberg D., Saito H., Plank L. et al. Postsurgical Infections are Reduced with Specialized Nutrition Support // *World J Surg*. 2006. Vol. 30. № 8. P. 1592–1604.
16. Bower R., Cerra F., Bershadsky B. et al. Early administration of a formula (IMPACT®) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial // *Crit Care Med*. 1995. Vol. 23. № 3. P. 436–449.
17. Braga M., Gianotti L., Nespoli L. et al. Nutritional approach in malnourished surgical patients: a prospective randomized study // *Arch Surg*. 2002. Vol. 137. № 2. P. 174–180.
18. Okamoto Y., Okano K., Izuishi K., Usuki H., Wakabayashi H., Suzuki Y. Attenuation of the systemic inflammatory response and infectious complications after gastrectomy with preoperative oral arginine and omega-3 fatty acids supplemented immunonutrition // *World J Surg*. 2009; 33: 1815–1821.
19. Cerantola Y., Hübner M., Grass F. et al. Immunonutrition in gastrointestinal surgery // *Br J Surg*. 2011; 98: 37.
20. Di Carlo V., Gianotti L., Balzano G. et al. Complications of pancreatic surgery and the role of perioperative nutrition // *Dig Surg*. 1999. Vol. 16. № 4. P. 320–326.
21. Atkinson S., Sieffert E., Bihari D. Crit Care Med. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Guy's Hospital Intensive Care Group // *Crit Care Med*. 1998. Vol. 26. № 7. P. 1164–1172.
22. Galbán C., Montejó J., Mesejo A. et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients // *Crit Care Med*. 2000. Vol. 28. № 3. P. 643–648.
23. Gianotti L., Braga M., Vignali A. et al. Effect of route of delivery and formulation of postoperative nutritional support in patients undergoing major operations for malignant neoplasms // *Arch Surg*. 1997. Vol. 132. № 11. P. 1222–1229.

Клинические признаки ABCDE

в диагностике диспластического невуса с признаками прогрессирования и начальной меланомы

О. А. Романова¹, кандидат медицинских наук

Н. Г. Артемьева, кандидат медицинских наук

М. Г. Солохина

ОАО Центральная поликлиника Литфонда, Москва

Резюме. В статье приведены наблюдения успешной диагностики диспластического невуса с признаками прогрессирования и «тонкой» меланомы на основании клинических признаков ABCDE. Авторы наблюдали 13 больных, обратившихся к онкологу с пигментными образованиями в 2015–2016 годах.

Ключевые слова: клинические признаки ABCDE, лентигинозная меланоцитарная дисплазия, диспластический невус с признаками прогрессирования, «тонкая» меланома.

Abstract. The article presents observations of successful diagnosis of dysplastic nevi with signs of progression and «thin» melanoma on the basis of ABCDE clinical signs. The authors observed 13 patients who visited oncologist with pigment formations in 2015–2016.

Keywords: ABCDE clinical signs, lentiginous melanocytic dysplasia, dysplastic nevus with signs of progression, «thin» melanoma.

Меланома кожи — редкая, но опасная опухоль, которая происходит из меланоцитов, клеток базального слоя эпидермиса, синтезирующих пигмент меланин. Опухоль в большинстве случаев продолжает синтезировать пигмент, благодаря чему ее можно диагностировать визуально на ранней стадии заболевания. В России в отличие от других стран отмечается высокая смертность от меланомы. По данным МНИОИ им. П. А. Герцена заболеваемость меланомой в России в 2013 г. составила 6,25, смертность — 2,41 на 100 000 населения [1]. В Австралии, Новой Зеландии, США смертность составляет 10–20%. Причиной высокой смертности от меланомы в России является тот факт, что в нашей стране меланома диагностируется в поздней стадии заболевания, когда имеется изъязвление и кровотечение.

В настоящее время выделяют три основные формы меланомы кожи: лентиго-меланома, поверхностно-распространяющаяся и узловая меланома. Первые две формы проходят две фазы развития — фазу горизонтального роста и фазу вертикального роста. В фазе горизонтального роста меланома распространяется в пределах эпидермиса, лишь местами прорастая в дерму, и пока еще не способна давать лимфогенные и гематогенные метастазы. Пятилетняя выживаемость в этой фазе составляет 95–98%. В фазе вертикального роста, когда опухоль возвышается над поверхностью и прорастает в дерму, выживаемость снижается до 30–50%, так как больные погибают от гематогенных метастазов во внутренние органы. Основным фактором прогноза меланомы является толщина опухоли по Бреслоу, которая измеряется в миллиметрах при гистологическом исследовании. «Тонкие» меланомы (толщина опухоли по Бреслоу менее

1 мм) имеют хороший прогноз — 95% пятилетней выживаемости. При толщине опухоли 2–4 мм — пятилетняя выживаемость составляет 63–79%, при меланоме толщиной 4 мм и более — 45%.

Меланома может возникать как на неизменной коже, так и из диспластического невуса. Диспластический невус был впервые описан W. H. Clark с соавт. [2]. Авторы выявили пигментные образования, которые характеризовались пролиферативной активностью эпидермальных меланоцитов с нарастанием их атипии: неправильно ориентацией, плеоморфизмом, гиперхромными ядрами, изредка фигурами митозов, сегрегацией, склонностью к проникновению как в вышележащие слои эпидермиса, так и в дерму; в последней имелись меланофоры, выраженная лимфоидно-плазмноклеточная инфильтрация, ангиоматоз и нежная фиброплазия. Позже эту картину D. E. Elder с соавт. назвали лентигинозной меланоцитарной дисплазией (ЛМД), так как подобная картина имеет место при простом лентиго [3]. Гольберт с соавт. выделила 3 степени развития ЛМД и показала, что 3-я степень ЛМД приближается к картине меланомы in-situ [4].

Мы наблюдали два типа диспластических невусов [5, 6, 8]. Невусы первого типа обычно наследственные, появляются в детстве или в подростковом возрасте и представляют собой крупные плоские меланоцитарные образования от 0,5 до 1,5 см в диаметре, коричневого, рыжеватого или розового цвета [2, 7]. Феномен множественных диспластических невусов под названием В-К-моль-синдром описали W. H. Clark с соавт. у двух больных меланомой кожи [2]. Позже синдром наследственных родинок при наличии меланомы у родственников получил название FAMM-синдром (Familial Atypical Mole and Melanoma). При наличии этого синдрома риск возникновения меланомы кожи резко возрастает, что хорошо иллюстрировано в литературе [7].

¹ Контактная информация: oli.romanova@yandex.ru

Диспластические невусы второго типа появляются в конце полового созревания и в дальнейшей жизни. Они представляют собой множественные мелкие меланоцитарные образования 0,1–0,4 см в диаметре, однородной окраски коричневого цвета [5–8]. Появление невусов второго типа связано с ультрафиолетовым облучением в детстве или подростковом возрасте в результате частого пребывания на солнце или в солярии. Большинство невусов второго типа располагается на открытых солнцу областях (наружная поверхность верхних конечностей, верхняя часть спины и грудной стенки) и нередко сочетаются с множественными веснушками. Больные с диспластическими невусами как первого, так и второго типа должны быть под наблюдением онколога или дерматолога и осматриваться врачом 1 раз в год.

При гистологическом исследовании диспластических невусов отечественные патоморфологи выделяют три степени ЛМД [4, 7] независимо от того, имеется ЛМД в сочетании с невусными клетками, расположенными внутридермально (смешанный диспластический невус) или при отсутствии невусных клеток в дерме (лентигинозный невус). Определение степени дисплазии невуса очень важно для клинициста, поскольку риск малигнизации возрастает от 1-й к 3-й степени [4, 7]. В последнее время зарубежные авторы также стали выделять высокую и низкую степень дисплазии невуса.

По размерам диспластические невусы подразделяются на малые — до 0,3 см в диаметре, средние — 0,4–0,8 см и крупные — 0,9 см в диаметре и более [7]. Удаление всех диспластических невусов не целесообразно, поскольку они являются доброкачественными образованиями. Опасность представляют диспластические невусы с признаками прогрессирования, т.е. невусы с лентигинозной меланоцитарной дисплазией 2–3 степени, которые имеют высокий риск трансформации в меланому. Наши предыдущие исследования показали, что невусы с признаками прогрессирования можно диагностировать по клиническим признакам ABCDE, которые характерны и для меланомы в фазе горизонтального роста: А (asymmetry) — неправильная форма, В (border) — неровные, волнистые края, С (color) — неравномерная окраска с присутствием коричневых, темно-коричневых или черных тонов, D (diameter) — размеры более 0,4 см, E (evolving) — эволюция, т.е. изменения очага [5, 6, 8]. Чем более выражены клинические признаки ABCDE, тем выше степень дисплазии, определяемая при гистологическом исследовании, вплоть до перехода в меланому *in situ* [5, 6, 8]. Особое значение имеет признак Е — изменения невуса, которые наблюдаются на протяжении последних 5 лет. Изменения невуса, замеченные в последние 6–12 месяцев, или появление невуса на чистой коже и дальнейший рост его на протяжении 6–12 месяцев характерны для дисплазии 3-й степени или начальной меланомы [5, 6, 8].

В ЗАО «Центральная поликлиника Литфонда» мы с 2009 г. производим эксцизионную биопсию диспластических невусов с клиническими признаками прогрессирования [5, 6, 8]. Иссечение невусов проводим под местной анестезией, иссекая лоскут с подкожной клетчаткой, отступая от видимых границ образования 0,5–1,0 см. Зарубежные клиницисты производят биопсию невуса с отступлением от границ 2–3 мм, при выявлении меланомы они производят реоперацию [9]. Мы отступаем от границ невуса 0,5 см, чтобы избежать повторной операции при выявлении меланомы *in situ*. При наличии выраженных клинических симптомов ABCDE отступаем от границ 1,0 см, чтобы избежать реоперации при обнаружении «тонкой»

меланомы. Согласно рекомендациям ВОЗ при наличии меланомы *in situ* отступление от границ образования при биопсии должно составлять 0,5 см, а при наличии «тонкой» меланомы — 1,0 см [10]. Перед операцией мы предупреждаем больных, что при необходимости может быть произведена повторная операция — иссечение послеоперационного рубца.

Дерматоскопия применялась нами как вспомогательный метод и подтверждала клинический диагноз. Необходимо отметить, что мы удаляли средние диспластические невусы, в которых клинические симптомы ABCDE были хорошо выражены. Что касается мелких образований — менее 0,4 см, то роль дерматоскопии при принятии решения о биопсии диспластического невуса будет возрастать.

Материалы и методы исследования

С января 2015 г. по апрель 2016 г. в ОАО «Центральная поликлиника Литфонда» произведена эксцизионная биопсия 13 пигментных образований с клиническим диагнозом «диспластический невус с признаками прогрессирования». Женщин было 11, мужчин — 2. В возрасте 21–30 лет было 6 больных, 31–40 — 4, 51–60 — 3. Возраст больных обусловлен контингентом, который обслуживается поликлиникой, — в основном это молодые, работающие пациенты. Локализация пигментных образований была различной: брюшная стенка — 4, грудная стенка — 2, поясничная область — 1, ягодичная — 1, верхняя конечность — 4, бедро — 1. У 12 больных имелись пигментные образования средних размеров: от 0,4 до 0,9 см, у одного — более 1,0 см. Неправильная форма образования отмечена у 6 больных, волнистые края — у 7, неравномерная окраска — у 8. У двух больных невус имел правильную округлую форму, ровные края, в этих случаях поводом для иссечения невуса послужило появление его на неизменной коже (в одном случае 10 месяцев назад, в другом 2 года назад) и увеличение образования от 0,2 до 0,5 см в диаметре в одном случае и до 0,7 см в диаметре в другом.

Результаты исследования

Из 13 удаленных образований в 7 случаях выявлен диспластический невус с признаками прогрессирования: ЛМД 2-й степени — 5 случаев, ЛМД 3-й степени — 2 случая. ЛМД без признаков прогрессирования выявлен в одном случае, внутридермальный невус также в одном случае. В 4 случаях выявлена меланома: в одном — меланома *in situ* на фоне диспластического невуса, в 3 — «тонкая» меланома (толщина по Бреслоу менее 1,0 мм, уровень инвазии по Кларку — 2 и 3).

Приводим выписки из истории болезни.

Больная К., 22 лет, обратилась к онкологу 23.03.2015 по поводу «родинки» на правой ягодице, которая появилась 6 месяцев назад в виде «точки», постепенно увеличивалась. При осмотре: в правой ягодичной области имеется диспластический невус темно-коричневого, почти черного цвета, 0,4 × 0,3 см, неправильной формы, с неровными границами (рис. 1). Клинический диагноз «диспластический невус с признаками прогрессирования». Образование иссечено под местной анестезией, отступая от видимых границ 1,0 см. Гистологическое исследование — смешанный пигментный невус с ЛМД 2-й степени.

Больная П., 39 лет, обратилась к онкологу 10.04.2015 по поводу «родинки» в правой подвздошной области, которая существует много лет, а в последние 2 года во время беременности стала увеличиваться в размерах, потемнела. При осмотре: в правой подвздошной области имеется диспластиче-



Рис. 1. Диспластический невус ягодичной области с лентигиозной меланоцитарной дисплазией 2-й степени

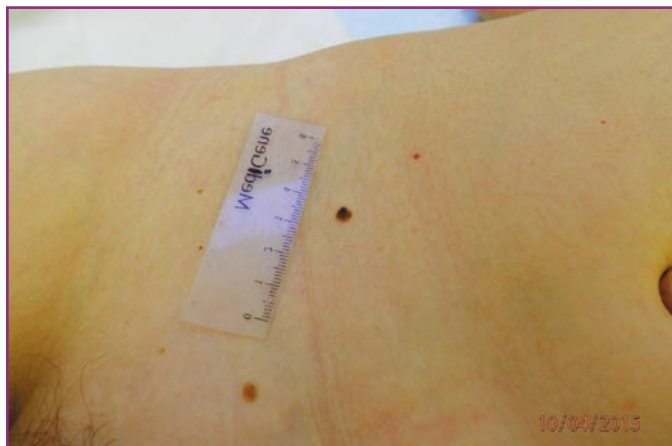


Рис. 2. Диспластический невус подвздошной области с лентигиозной меланоцитарной дисплазией 2-й степени



Рис. 3. Диспластический невус грудной стенки с лентигиозной меланоцитарной дисплазией 2–3 степени



Рис. 4. «Тонкая» меланома брюшной стенки, толщина по Бреслоу — 0,75 мм, уровень инвазии — 3

ский невус в виде пятна 0,5 см в диаметре, темно-коричневого цвета с примесью черного, с неровными границами (рис. 2). Клинический диагноз «диспластический невус с признаками прогрессирования». Образование иссечено под местной анестезией, отступая от границ 1,0 см. Гистологическое исследование — смешанный невус с ЛМД 2-й степени.

Больная К., 51 год, обратилась к онкологу 23.05.2015 по поводу пигментного образования на грудной стенке, которое в последние годы стало увеличиваться, менять очертания. При осмотре: на грудной стенке справа имеется слегка возвышающееся пигментное образование 0,9 × 0,8 см, неправильной формы, с неровными границами, неравномерной окраски коричневых и черных тонов (рис. 3). Клинический диагноз «диспластический невус с признаками прогрессирования». Образование иссечено под местной анестезией, отступая от видимых границ 1,0 см. Гистологическое исследование — смешанный пигментный невус с ЛМД 2–3 степени.

Больная Ш., 28 лет, обратилась к онкологу 11.09.2015 по поводу «родинки» на брюшной стенке, которая появилась 8 лет назад, была маленькой, а в последний год стала увеличиваться, темнеть, менять очертания. При осмотре: на брюшной стенке, справа от пупка, имеется пигментное пятно 0,8 × 0,8 см, слегка возвышающееся, неправильной формы, с волнистыми краями, неравномерной окраски — темно-коричневой в центре, светло-коричневой по периферии (рис. 4). Клинический диагноз «диспластический невус с признаками прогрессирования». Образование иссечено под местной анестезией, отступая от границ 1,0 см, с подкожной клетчаткой. Гистологическое исследование — эпителиоцелочная лентиго-меланома, 3-й уровень инвазии по Кларку, толщина по Бреслоу — 0,75 мм.

Больная Н., 23 лет, обратилась к онкологу 27.11.2015 по поводу «родинки» на правой кисти, которая появилась 10 месяцев назад, медленно увеличивалась. При осмотре: на тыльной поверхности правой кисти имеется слегка возвышающийся невус правильной округлой формы, 0,5 см в диаметре, коричневого цвета, более темный в центре (рис. 5). При дерматоскопии — пигментная сеть, пигментные глобулы. Клинический диагноз «диспластический невус с признаками прогрессирования». Образование удалено под местной анестезией, отступая от видимых границ 0,5 см. Гистологическое исследование — смешанный пигментный невус с ЛМД 3-й степени.

Больная К., 39 лет, обратилась к онкологу 26.07.2015 по поводу множественных «родинок» на теле. При осмотре: в поясничной области слева имеется диспластический невус коричневого цвета, равномерной окраски, 0,6 × 0,4 см. На туловище и конечностях — множественные диспластические невусы 0,1–0,3 см в диаметре, коричневого цвета, равномерной



Рис. 5. Диспластический невус левой кисти с лентигозной меланоцитарной дисплазией 3-й степени



Рис. 6. «Тонкая» меланома левого бедра, толщина по Бреслоу менее 1 мм, уровень инвазии — 3

окраски. Диагноз «диспластический невус поясничной области». Рекомендовано динамическое наблюдение, повторный осмотр через 6 месяцев. При осмотре 18.12.2015 — невус в поясничной области увеличился, его размеры составляли 0,8 × 0,5 см, окраска не изменилась. Клинический диагноз «диспластический невус с признаками прогрессирования». Невус иссечен под местной анестезией, отступая от границ 0,5 см, с подкожной клетчаткой. Гистологическое исследование — эпителиоидно-клеточная пигментная лентиго-меланома *in situ* на фоне диспластического смешанного невуса, удалена в пределах здоровых тканей.

Больной Б., 55 лет, обратился к онкологу 26.02.2016 по поводу «родинки» на левом плече, которая появилась 10 лет назад, в последний месяц стала меняться. При осмотре: в области левого плеча имеется пигментный невус 1,2 × 0,8 см, с четкими неровными контурами, неравномерной окраски — от светло-коричневого до темно-коричневого, почти черного цвета. Клинический диагноз «диспластический невус с признаками дисплазии 2–3 степени, не исключена малигнизация». Произведено иссечение невуса под местной анестезией 2% — 2,0 лидокаина, отступая от краев образования 1,2 см. Гистологическое исследование — эпителиоидно-клеточная неизъязвленная меланома, 2-й уровень инвазии по Кларку, толщина по Бреслоу — менее 0,75 мм, с очагами самопроизвольной резорбции, выраженной лимфоидно-плазмноклеточной инфильтрацией.

Больная З., 29 лет, обратилась к онкологу 15.04.2016 по поводу «родинки» на левом бедре, которая появилась 2 года назад, первоначально имела размеры 0,2 см в диаметре, постепенно увеличивалась, ничем не беспокоила. При осмотре — в средней трети левого бедра на передней поверхности имеется пигментное образование 0,7 см в диаметре, округлой формы, с ровными краями, слегка возвышающееся, коричневого цвета, более темное в центре (рис. 6). При дерматоскопии — пигментные глобулы. Клинический диагноз «диспластический невус с признаками прогрессирования». Под местной анестезией раствором лидокаина 1% — 10,0 образование иссечено, отступая от видимых границ 1,2 см. Гистологическое исследование — пигментная неизъязвленная лентиго-меланома толщиной по Бреслоу менее 1,0 мм, уровень инвазии — 3.

Таким образом, наш опыт показывает, что при наличии среднего или крупного пигментного образования клинические признаки ABCDE дают достаточно оснований для диагностики диспластического невуса с признаками прогрессирования и выполнения эксцизионной биопсии. При биопсии необходимо отступить от видимых границ невуса

не менее 0,5 см, так как диспластический невус с ЛМД 2–3 степени и меланома *in situ* имеют схожую клиническую картину. При наличии выраженных клинических признаках ABCDE, когда можно заподозрить малигнизацию, следует отступать от границ невуса 1,0 см. В наших наблюдениях реоперация ни в одном случае не понадобилась, так как меланома *in situ* была иссечена, отступая от границ образования 0,5 см, а «тонкая» меланома — 1,0 и 1,2 см.

Выводы

1. Клинические признаки ABCDE при наличии пигментного образования 0,4 см и более дают достаточно оснований для диагностики диспластического невуса с признаками прогрессирования и выполнения эксцизионной биопсии.
2. Эксцизионную биопсию невуса следует производить, отступая от видимых границ 0,5 см, а при наличии выраженных клинических признаков ABCDE — 1,0 см, чтобы избежать повторной операции при выявлении начальной меланомы. ■

Литература

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015.
2. Clark W. H., Reimer R. R., Greene M., Ainsworth A. M., Mastrangelo M. J. Origin of Familial Malignant Melanomas from Heritable Melanocytic Lesions. The B-K mole Syndrom // Archives of Dermatology. 1978. Vol. 114, № 5, 732–739.
3. Elder D. E., Leonardi J., Goldman J., Goldman S. C., Greene M. H., Clark W. H. Dysplastic Nevus Syndrome. A Phenotypic Association of Sporadic Cutaneous Melanoma // Cancer. 1980, № 8.
4. Гольберт З. В., Червонная Л. В., Клепиков В. А., Романова О. А. Лентигозная меланоцитарная дисплазия как предшественник развития злокачественной меланомы // Архив патологии. 1982, 12, 36–41.
5. Романова О. А., Артемьева Н. Г. Хирургическая профилактика меланомы кожи // Онкохирургия. 2013, № 3, с. 12–18.
6. Романова О. А., Артемьева Н. Г., Ягубова Э. А., Марычева И. М., Рудакова В. Н., Вещевайлов А. А. Тактика ведения пациента с диспластическим невусом // Клиническая дерматология и венерология. 2015, № 2, т. 14, 92–97.
7. Червонная Л. В. Пигментные опухоли кожи. М., 2016.
8. Романова О. А., Артемьева Н. Г., Ягубова Э. А., Марычева И. М., Рудакова В. Н., Вещевайлов А. А. Принципы эксцизионной биопсии диспластического невуса в амбулаторных условиях // Онкология. 2016, № 1, т. 5, 36–41.
9. Smith M. A. Диспластический невус. Дерматология. Атлас-справочник практикующего врача. Пер. с англ. 2012. С. 288–291.
10. Richard P., Usatine M. Меланома. Дерматология. Атлас-справочник практикующего врача. Пер. с англ. 2012. С. 324–335.

Кальций и биосинтез коллагена:

систематический анализ молекулярных механизмов воздействия

О. А. Громова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

И. Ю. Торшин**, кандидат химических наук

И. К. Томилова*, доктор медицинских наук

А. В. Гилельс***

* ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ, Иваново

** РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО при РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

*** Клиника RHANA, Москва

Резюме. Известно, что повышение уровней внеклеточного кальция стимулирует синтез/секрецию коллагена. В настоящей работе представлены результаты системно-биологического анализа кальций-зависимых белков протеома человека. Проведенный анализ указывает на перспективные пути повышения эффективности препаратов кальция для нутрициальной поддержки костного метаболизма.

Ключевые слова: коллаген, биосинтез, регенерация кости, заживление переломов, кальций.

Abstract. The increase of extra-cellular calcium level is known to stimulate collagen synthesis/secretion. This paper introduces results of systematic and biological analysis of calcium-dependent proteins of human proteome. This analysis indicates promising ways of increase in efficiency of calcium preparations for nutritional support of osseous metabolism.

Keywords: collagen, biosynthesis, bone regeneration, fracture recovery, calcium.

Достаточный уровень биосинтеза коллагена является одним из важнейших показателей нормофизиологического метаболизма соединительной ткани. Фундаментальные и клинические исследования показали, что уровни кальция во внеклеточной среде стимулируют синтез/секрецию коллагена клетками внеклеточного матрикса соединительной ткани.

В эксперименте недостаточное потребление кальция негативно сказывается на состоянии биосинтеза коллагена в костной ткани [1]. Известно, в частности, что так называемые «блокаторы кальциевых каналов» ингибируют синтез коллагена I типа и его секрецию фибробластами, а аскорбат-анион противодействует эффектам блокаторов кальция [2] (рис. 1). Исследования с использованием изотопных меток показали, что блокаторы кальциевых каналов снижают преимущественно биосинтез коллагена, а не биосинтез неколлагеновых белков соединительной ткани [3].

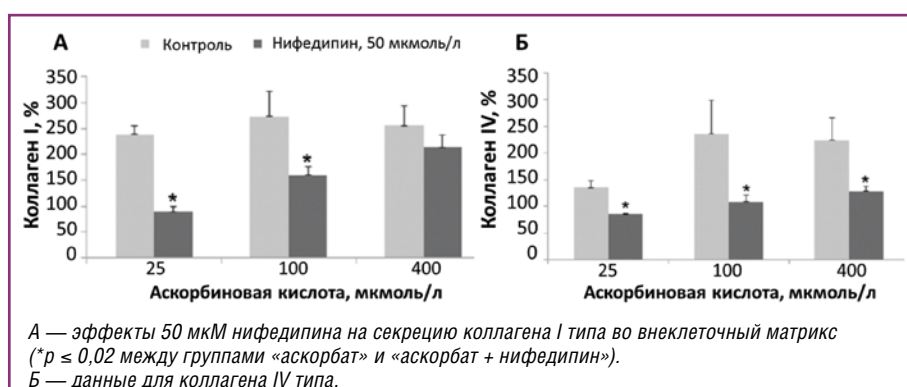


Рис. 1. Блокаторы кальция и синтез коллагена

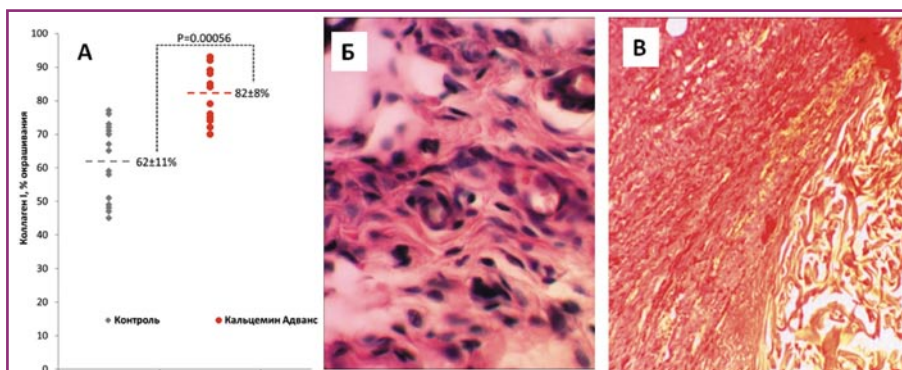
Показано также, что использование препаратов кальция стимулирует синтез коллагена, ускоряя заживление ран и переломов. Например, альгинат кальция улучшает заживление ран в эксперименте, повышая синтез коллагена I типа и соотношение количеств фибриллярного коллагена I типа и ретикулярного коллагена III типа. Скорость закрытия раны при использовании альгината увеличивалась по сравнению с контрольной группой [4].

В проведенном нами экспериментальном исследовании были изучены эффекты синергидной комбинации кальция

с цинком, медью, марганцем, бором, магнием и витамином D (препарат Кальцемин Адванс) на модели резаной раны. Введение препарата в виде водной суспензии в течение 21 сут приводило к снижению среднего времени до полного заживления раны на 6 сут по сравнению с контролем (вода, $p < 0,05$). При этом средняя площадь раны достоверно отличалась между группами уже начиная с 9-го дня эксперимента (значения p в интервале 0,00013–0,047) [5].

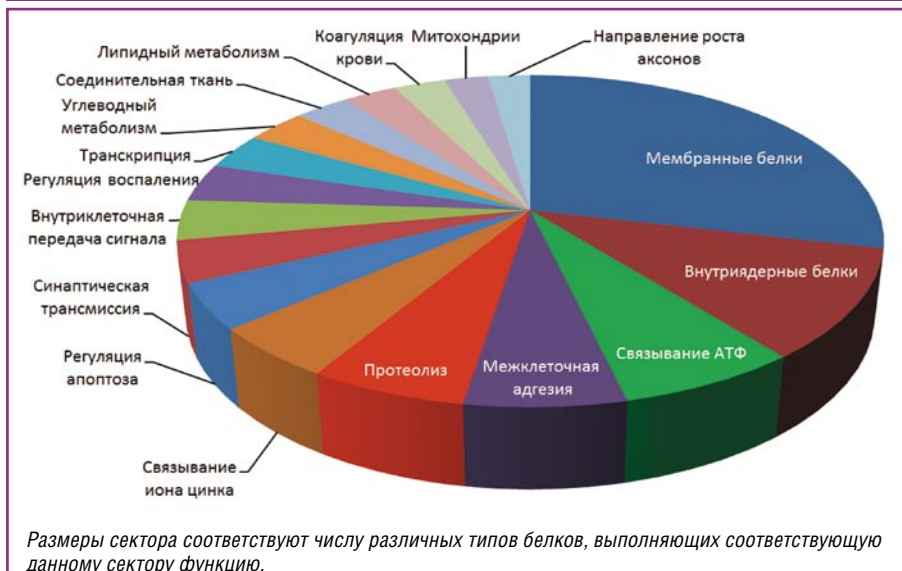
Повышенная скорость заживления раны при приеме синергидной комби-

¹ Контактная информация:
unesco.gromova@gmail.com



А — количественная оценка результатов иммуногистохимического окрашивания волокон коллагена I типа в области раны. Б — контроль (вода) — рыхло-волоконистая соединительная ткань с неравномерной окраской дезориентированных коллагеновых волокон в контрольной группе. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 480$. В — Кальций Адванс — мономорфные ориентированные коллагеновые волокна. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение $\times 120$.

Рис. 2. Влияние синергидной комбинации кальция (Кальций Адванс) на биосинтез коллагена



Размеры сектора соответствуют числу различных типов белков, выполняющих соответствующую данному сектору функцию.

Рис. 3. Молекулярно-физиологические роли кальций-связывающих белков

нации кальция сопровождалась повышением содержания волокон коллагена I типа в области раны (рис. 2А). В контрольной группе процент окрашивания коллагена составил $62 \pm 11\%$, а при приеме Кальций Адванс — $82 \pm 8\%$ (т. е. на 20% выше по сравнению с контролем, $p = 0,00056$) [5]. Гистоморфологический анализ подтвердил ускорение процесса созревания рубцовой ткани и указал на снижение воспалительной реакции в созревающей соединительной ткани и улучшение эпителизации раны. В контрольной группе кожный дефект замещен рыхло-волоконистой соединительной тканью. В опытной группе (Кальций Адванс) практически во всех наблюдениях в зоне кожной раны сформировалась зрелая соединитель-

ная (рубцовая) ткань из мономорфных ориентированных коллагеновых волокон и лишь в одном наблюдении кожный дефект был замещен рыхло-волоконистой соединительной тканью (рис. 2Б, В) [5].

Описываемый эффект воздействия кальция на уровни коллагена был также подтвержден в клинических исследованиях. Например, дотации препаратов кальция (1200 мг/сут, 2 мес) женщинам в постменопаузе с низким потреблением кальция снижали коллагеновые маркеры деградации — гидроксипролин, пиридинолин, дезоксипиридинолин [6].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования показывают, что препараты кальция стимулируют синтез/секрецию коллагена. В настоящей работе представлены результаты

системно-биологического анализа белков протеома человека, проведенного с целью установления наиболее вероятных молекулярных механизмов осуществления данного эффекта воздействия кальция на метаболизм коллагена.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе использован метод анализа функциональных взаимосвязей [7] — одна из информационных технологий современной биоинформатики. Соединяя данные различных уровней (данные о моногенных заболеваниях, биохимические данные о кофакторах белков, данные о клеточных ролях белков, симптоматику и критерии диагностики заболеваний и т. д.), данный метод позволяет систематически рассмотреть все возможные области применения препаратов кальция. В целом при использовании метода анализа функциональных взаимосвязей для каждого белка протеома человека составляется последовательная цепь описаний:

- аминокислотная последовательность белка;
- список биохимически необходимых эссенциальных кофакторов белка (в т. ч. с указанием потребности ионов кальция для активности рассматриваемого белка);
- список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка;
- список клеточных функций белка (по БД Gene Ontology, GO и др.);
- список отдельных симптомов заболеваний, список диагнозов по МКБ-10 и другая информация из баз данных.

Далее в полученном списке описаний белков выделяются Са-зависимые белки и проводятся последующие анализы их функций на основании статистических критериев. Для статистической обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия χ -квадрат, Т-критерия Вилкоксона—Манна—Уитни и теста Стьюдента. Для статистической обработки материала использовались прикладная программа Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Таблица 1

Диагнозы по МКБ-10, отражающие патологии соединительной ткани и специфически ассоциированные с генетическими дефектами в кальций-зависимых белках

Диагноз МКБ-10	v1	v2	v1/v2	P
G71.0 Мышечная дистрофия	0,98	0,14	6,77	3×10^{-5}
Q44 Врожденные пороки развития желчного пузыря	0,40	0,05	7,05	0,006
Q21 Врожденные аномалии сердечной перегородки, Ca-зависимое изменение экспрессии генов	0,40	0,05	7,05	0,006
Q78.0 Незавершенный остеогенез	0,49	0,11	4,23	0,014
E76 Нарушения обмена гликозаминогликанов	0,65	0,23	2,82	0,029
H35.5 Наследственные ретинальные дистрофии	0,49	0,14	3,38	0,03
E76.2 Другие мукополисахаридозы (III, IV, VI, VII). Недостаточность бета-глюкуронидазы	0,40	0,11	3,52	0,04
Q80 Врожденный ихтиоз (нарушения ороговения кожи)	0,40	0,11	3,52	0,04
I42 Кардиомиопатия	0,40	0,11	3,52	0,04
Q79.6 Синдром Элерса–Данло	0,73	0,31	2,31	0,05

В группах диагнозы расположены в порядке убывания статистической значимости (критерий χ^2). v1 — встречаемость диагноза (в %) в выборке Ca-зависимых белков; v2 — встречаемость диагноза (в %) в выборке не кальций-зависимых белков. Диагнозы упорядочены в соответствии со значениями p.

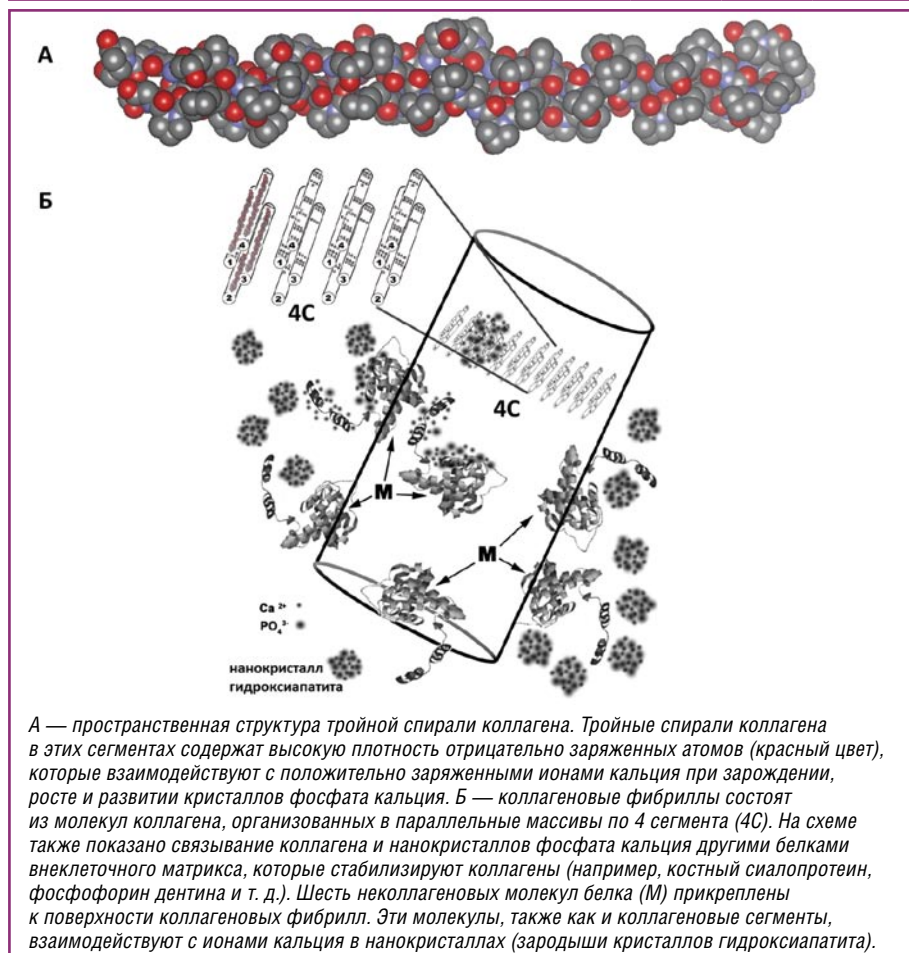


Рис. 4. Взаимодействие коллагеновых фибрилл с ионами кальция кристаллов гидроксиапатита

Результаты исследования

В ходе исследования была проанализирована информация по 23 500 белкам протеома человека, для которых установлены биологические роли. Из 23 500 белков функции 2145 белков в той или иной мере зависят от уровней кальция (например,

изменяются уровни экспрессии белка), а 625 из 2145 белков непосредственно связывают ион кальция как кофактор [8]. В целом ионы кальция необходимы для функционирования многочисленных мембранных белков (как правило, белков-рецепторов) и внутриядерных

белков (белки транскрипции и метаболизма ДНК). Также ионы кальция принимают значительное участие в процессах межклеточной адгезии и формирования структуры соединительной ткани, регуляции клеточного апоптоза и воспаления, синаптической трансмиссии и роста аксонов (рис. 3).

Результаты проведенного системно-биологического анализа кальций-зависимых белков [8] указали на диагнозы по МКБ-10, специфически ассоциированные с генетическими дефектами в кальций-зависимых белках. Результаты показали, что наиболее кальций-специфичными группами патологий являются нарушения гемостаза и состава крови, пороки развития различных органов, нарушения функции щитовидной и паращитовидной железы и патологии соединительной ткани. Для целей настоящего исследования интересно отметить, что многие из этих диагнозов были ассоциированы с нарушениями структуры соединительной ткани, в т.ч. коллагеновых сетей соединительной ткани (табл. 1).

В целом перечисленные в табл. 1 диагнозы, ассоциированные с нарушениями структуры соединительной ткани и коллагена, зависят от нарушений активности более 58 Ca-зависимых белков. Для уточнения молекулярных механизмов воздействия кальция на метаболизм коллагена рассмотрим молекулярные механизмы биосинтеза коллагена и затем оценим соответствие между результатами системно-биологического анализа Ca-зависимых белков и этими механизмами.

Молекулярные механизмы биосинтеза коллагена

Коллагеновые фибриллы являются механической основой соединительной ткани всех органов и в частности кости. Коллаген I типа образует важнейший компонент коллагеновой сети — протяженные фибриллы. В костях фибриллы коллагена минерализуются гидроксиапатитом кальция и связывают ион кальция аминокислотными остатками № 1277...1285 [9]. В костной ткани фибриллы коллагена взаимодействуют с ионами кальция на поверхности кристаллов гидроксиапатита [10] (рис. 4).

Однако взаимодействия между кальцием и коллагеном вовсе не ограничены непосредственными взаимодействиями между гидроксиапатитом и коллагеновыми фибриллами в костной ткани. Например, взаимодействия между клетками, синтезирующими коллаген, и самими коллагеновыми молекулами зависят от активности магний-зависимого

и инозитол-зависимого фермента фосфатидинозитол-3-киназы (PI3K), который участвует в регуляции уровней внутриклеточного Ca^{2+} [11]. Рассмотрим и другие потенциальные возможности участия препаратов кальция в процессе биосинтеза коллагена, основные стадии которого представлены на рис. 5.

Осуществляемый фибробластами или другими типами клеток соединительной ткани биосинтез коллагена включает в себя следующие стадии [12]:

- синтез мРНК (транскрипция генов, кодирующих коллагены, 34 гена) — участвуют десятки магний- и кальций-зависимых белков;
- синтез аминокислотной цепи пре-проколлагена на рибосоме из мРНК (трансляция) поддерживается магний- и кальций-зависимыми белками, магний-зависимыми тРНК и рибосомной РНК;
- транспорт цепи препроколлагена в эндоплазматический ретикулум посредством «адреса» (сигнального пептида) на N-концевом участке аминокислотной цепи;
- удаление сигнального пептида в последовательности препроколлагена посредством фермента пептидазы сигнальных пептидов SPP (нет кофакторов);
- гидроксирование аминокислотных остатков пролина и лизина в пре-проколлагене с участием ферментов пролил-3-гидроксилазы, пролил-4-гидроксилазы и лизил-гидроксилазы 1, 2, 3. Все перечисленные ферменты требуют Fe^{2+} и аскорбат анион в качестве кофакторов, O_2 в качестве субстрата. Гиповитаминоз С и особенно авитаминоз С (цинга) ассоциированы с резким падением активности именно этих ферментов;
- гликозилирование моносахаридами аминокислотных остатков лизина в пре-проколлагене посредством проколлаген галактозилтрансфераз, гидроксизил галактозил трансферазы (УДФ-галактозы-5-гидроксизилин-коллаген галактозилтрансферазы) и галактозил гидроксизилин галактозилтрансферазы (УДФ-глюкоза-5-гидроксизилин-коллаген глюкозилтрансферазы). Данные ферменты содержат ионы марганца (и, возможно, ионы Ca^{2+}) в качестве кофакторов;
- сборка тройной спирали проколлагена из 3 аминокислотных цепей пре-проколлагена;
- внесение необходимых конформационных изменений в проколлаген посредством изомеризации остатков цистеина и пролина ферментами про-

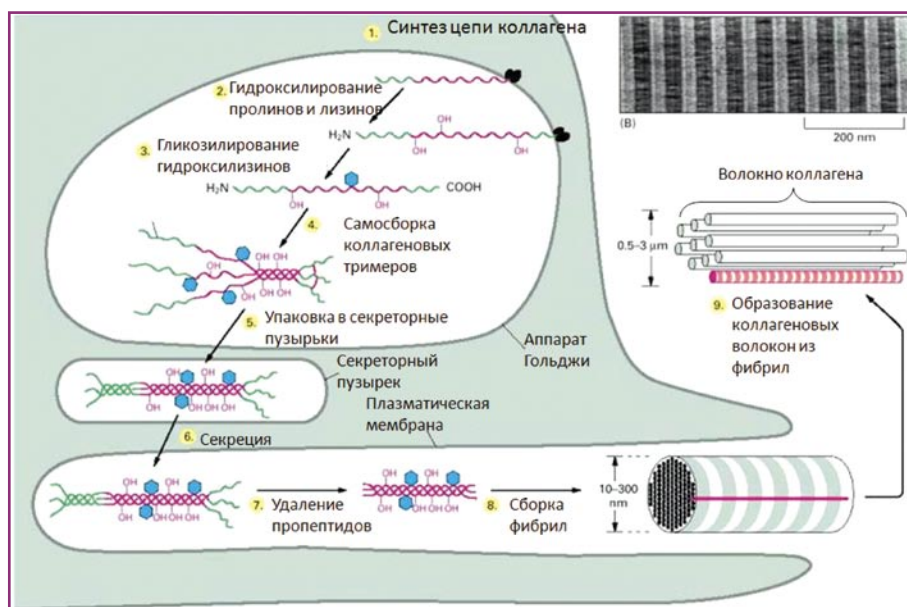


Рис. 5. Основные стадии биосинтеза коллагена

Функциональные категории Gene ontology, ассоциированные с процессами биосинтеза коллагена

Таблица 2

Категория	Биологическая функция
GO:0033343	Положительное регулирование связывания коллагена
GO:0033341	Регуляция связывания коллагена
GO:0032967	Позитивное регулирование процесса биосинтеза коллагена
GO:0032965	Регулирование процесса биосинтеза коллагена
GO:0010712	Регулирование метаболизма коллагена
GO:0032964	Биосинтез коллагена
GO:0032963	Метаболизм коллагена
GO:0004656	Активность пролил-4-гидроксилазы

теиндисульфид изомеразы и пролил-цис-транс-изомеразы. Данные ферменты не содержат кофакторов;

- упаковка проколлагена в транспортный везикул, перенос во внеклеточный матрикс;
- вне клетки проколлаген протеиназы модифицируют молекулу проколлагена с образованием тропоколлагена. Дефекты генов проколлаген протеиназы ассоциированы с известным синдромом Элерса—Данло. Проколлаген-N-протеиназа и проколлаген-C-протеиназа нуждаются в ионах Zn^{2+} в качестве кофактора;
- формирование коллагеновых фибрилл из тропоколлагена посредством лизилоксидазы, образующей ковалентные связи между отдельными сегментами тропоколлагена. Кофакторами лизилоксидазы являются ионы Cu^{+} и тирозил-хинон.

Таким образом, процесс биосинтеза коллагена нуждается в определенных кофакторах: ионах Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{+} , тирозил-хиноне и аскорбат анионе. Следует отметить, что воздействие

иона кальция собственно на биохимический процесс синтеза коллагена достаточно низкоспецифично — ведь ионы Ca^{2+} влияют в основном на фундаментальные клеточные процессы транскрипции генов и трансляции всех видов белков. Для установления более специфичных механизмов воздействия ионов Ca^{2+} на синтез коллагена рассмотрим результаты системно-биологического анализа Ca-зависимых белков.

Системно-биологический анализ Ca-зависимых белков, которые могут воздействовать на биосинтез коллагена

Для установления Ca-зависимых белков протеома, которые могут воздействовать на синтез коллагена, был проведен поиск с использованием перечисленных в табл. 2 биологических ролей. В результате был получен список из 15 белков (табл. 3).

Для оценки вклада каждого из анализируемых 15 белков во взаимосвязь между уровнями кальция и коллагена была разработана балльная шкала оценки релевантности биологических функций белков, содержащая следующие пункты:

Таблица 3

Ca-зависимые белки, активность которых ассоциирована с биосинтезом коллагена. Белки упорядочены в соответствии с использованной балльной оценкой релевантности белков

Ген	Белок	Функция	Балл
CASR	Ca-чувствительный рецептор	Измерение концентрации ионов Ca^{2+}	6
BMP4	Костный морфогенетический белок 4	Индуктирует образование хряща и кости, заживление переломов	5
TGFB1	Преобразующий фактор роста бета-1	Контролирует деление и дифференцировку фибробластов и остеобластов	3
PDGFRB	Рецептор тромбоцитарных факторов роста	Регуляция деления, выживания, дифференцировки и миграции клеток	3
ITGA2	Интегрин альфа-2	Рецептор ламинина, коллагена, регулятор катаболизма коллагена	3
ITGB1	Интегрин бета-1	Катаболизм коллагена	3
CTGF	Фактор роста соединительной ткани	Деление и дифференцировка хондроцитов, фибробластов, биосинтез коллагена	3
MMP13	Матриксная металлопротеиназа-13	Протеолиз коллагенов I, II, III, IV, X, XIV	3
MMP1	Фибробласт коллагеназа	Протеолиз коллагенов I, II, III, VII и X	3
MMP16	Матриксная металлопротеиназа-16	Протеолиз коллагена III и фибронектина	3
MMP9	Матриксная металлопротеиназа-9	Протеолиз коллагенов IV, V	3
MMP3	Матриксная металлопротеиназа-3	Протеолиз коллагенов I, III, IV, V, X, IX, фибронектина, протеогликанов	3
MMP7	Матриксная металлопротеиназа-7	Протеолиз коллагенов I, III, IV, V, казеина, фибронектина	3
MMP10	Матриксная металлопротеиназа-10	Протеолиз коллагенов I, III, IV, V, фибронектина	3
IL6	Интерлейкин-6	Индуктор провоспалительного ответа острой фазы	2

сти, в клетках парашитовидной железы, секретирующих паратиреоидный гормон (ПТГ) и в клетках эндотелия почечных канальцев. Врожденные повреждения гена CASR приводят к гиперкальциемическим или гипокальциемическим расстройствам: семейной гипокальциурической гиперкальциемии, неонатальному острому первичному гиперпаратиреозу, аутомомно-доминантной гипокальциемической гиперкальциурии [15]. Заметим, что осуществлению биологических эффектов рецептора CASR способствует активность калиевых каналов [16].

В парашитовидной железе CASR «измеряет» концентрации ионов Ca^{2+} в плазме крови и активирует внутриклеточные сигнальные пути, регулирующие секрецию ПТГ или фильтрацию катионов в почках. В остеocyтах CASR детектирует уровни внеклеточного кальция и активирует остеогенез. Высокие внеклеточные уровни ионов Ca^{2+} (порядка 10 мМ) стимулируют экспрессию остеогенных маркеров, включая щелочную фосфатазу, костный сиалопротеин, коллаген, остеокальцин IA1, и увеличивают минерализацию кости. Кроме того, блокада рецептора CASR ингибирует клеточный ответ остеocyтов на изменения внеклеточной концентрации Ca^{2+} [17].

Однако рецептор CASR играет и другие важные роли, далеко простирающиеся за рамки регулирования уровней внеклеточного Ca^{2+} . Например, главная роль CASR в почках заключается в регуляции реабсорбции кальция в восходящем отделе петли Генле, причем вне зависимости от секреции ПТГ (CASR модулирует уровни белка клаудин-14, контролирующего параклеточный транспорт ионов) [18].

Также CASR является физиологическим регулятором роста, дифференцировки и выживания остеобластов и остеокластов [19]. Экспрессия рецептора CASR в хрящевой и костной ткани непосредственно регулирует скелетный гомеостаз и метаболизм соединительной ткани. Рецептор CASR вносит важный вклад в рост хрящевой пластинки, в т.ч. в процессы роста и дифференцировки остеобластов и остеокластов [20] (рис. 7).

На рис. 7 можно видеть, что остеобластогенез протекает посредством дифференциации мезенхимальных клеток-предшественников остеобластов, которые делятся и дифференцируются в преостеобласты, которые, в свою очередь, созревают в остеобласты. Зрелые остеобласты секретируют неминерализованный костный матрикс (остеоид),



Оранжевая сфера — ион кальция в Ca-чувствительном сайте структуры рецептора; зеленые сферы — ионы магния, необходимые для физиологического функционирования рецептора.

Рис. 6. Пространственная структура Ca-чувствительного белка CASR (PDB 5 FBV)

- белок влияет, прямо или косвенно, на биосинтез коллагена — 1 балл;
- белок влияет на биодegradацию коллагена — 1 балл;
- имеются экспериментальные данные о том, что на активность белка влияют уровни кальция, — 1 балл;
- белок содержит хотя бы один Ca-связывающий сайт — 1 балл;

- эффект кальция на данный белок состоит в повышении активности коллаген-синтезирующих ферментов или в снижении активности коллаген-деградирующих ферментов — 1 балл;
- биологические роли белка осуществляются посредством изменения внутриклеточных концентраций ионов Ca^{2+} — 1 балл;
- имеются экспериментальные данные, подтверждающие воздействие ионов кальция на биосинтез коллагена при участии данного белка, — 1 балл.

В табл. 3 приведены результаты оценки релевантности различных Ca-зависимых белков по отношению к воздействию ионов Ca^{2+} на биосинтез коллагена. Очевидно, что наиболее интересными «таргетными белками» являются Ca-чувствительный рецептор (CASR) и костный морфогенетический белок 4 (BMP4). Далее представлен более подробный анализ перечисленных в табл. 3 белков.

Ca-чувствительный рецептор CASR

Ca-чувствительный рецептор (CASR), или «сенсор кальция» [13], — рецептор, взаимодействующий с различными G-белками ($\text{G}\alpha(\text{q})$, $\text{G}\alpha(\text{i})$, $\text{G}(\text{q}/11)$, $\text{G}(\text{i}/\text{o})$, $\text{G}(12/13)$ и $\text{G}(\text{s})$) [14]. Рецептор CASR (рис. 6) присутствует, в частно-

который минерализуется с образованием кости, в которой зрелые остеобласты становятся остеоцитами. Во время стимуляции остеобластов экспрессия активной R-формы рецептора CASR увеличивается в остеобластах, а экспрессия неактивной O-формы рецептора снижается, что повышает соотношение R:O и способствует остеокластогенезу. У молодых животных стимулируемый ионами кальция Ca^{2+} рецептор CASR индуцирует апоптоз зрелых остеокластов и предотвращает резорбцию кости, что ведет к интенсивному росту костной ткани.

В эксперименте было показано, что активируемый ионами Ca^{2+} рецептор стимулирует деление фибробластов и секрецию матричных металлопротеиназ MMP-3, MMP-9 [21]. Повышение уровней внеклеточного кальция *in vitro* дозозависимо стимулирует деление фибробластов (рис. 8, контроль — 10^5 клеток, кальций — $2,2 \times 10^5$ клеток, $p < 0,05$) и их активность (хемотаксис, рис. 9). Внеклеточный кальций, действуя через рецептор CASR, усиливает минерализацию кости остеобластами (рис. 10) [17].

Как известно, фибробласты являются клетками, производящими все компоненты соединительной ткани: коллагеновые волокна, эластиновые волокна и протеогликаны гелеобразной среды. Стимулирование CASR деления фибробластов неизбежно связано с повышением общего уровня активности фибробластов, в т. ч. более активным биосинтезом коллагена. Таким образом, активация рецептора CASR ионами Ca^{2+} является наиболее убедительным механизмом коллаген-продуцирующего действия кальциевых препаратов.

Костный морфогенетический белок 4

Костный морфогенетический белок 4 индуцирует образование хряща и кости, участвует в развитии зубов, формировании конечностей и заживлении переломов. Интересно, что механическая нагрузка на кость способствует синтезу внеклеточного матрикса остеобластами на фоне увеличения уровней белков BMP-2/4 [22].

Повышение уровня внеклеточного кальция стимулирует увеличение числа остеобластов и ингибирует образование остеокластов, в частности, посредством воздействия на уровни экспрессии костных морфогенетических белков. Например, добавление 0,1–0,4 мМ CaCl_2 к клеткам в культуре достоверно увеличивало уровни мРНК BMP-2 и BMP-4, количество синтезируемого коллагена I типа, оцененного по уровням карбокси-концевого пептида проколлагена I [23].

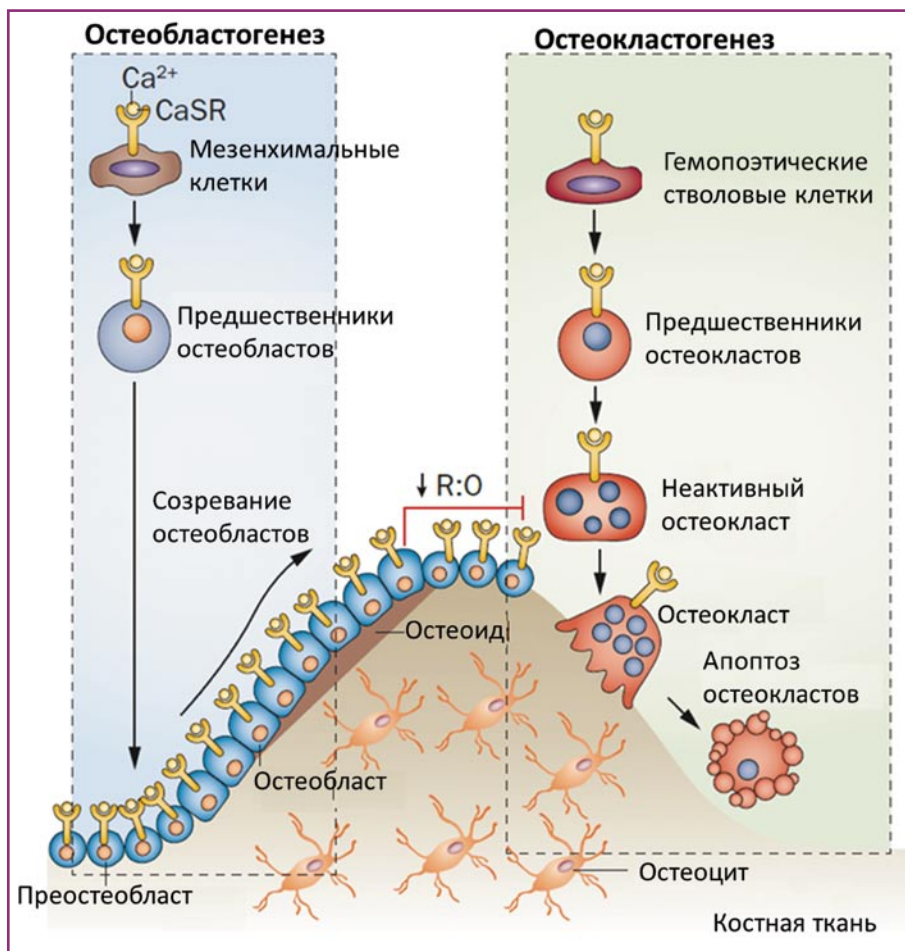


Рис. 7. Участие рецептора CASR в формировании и резорбции костной ткани

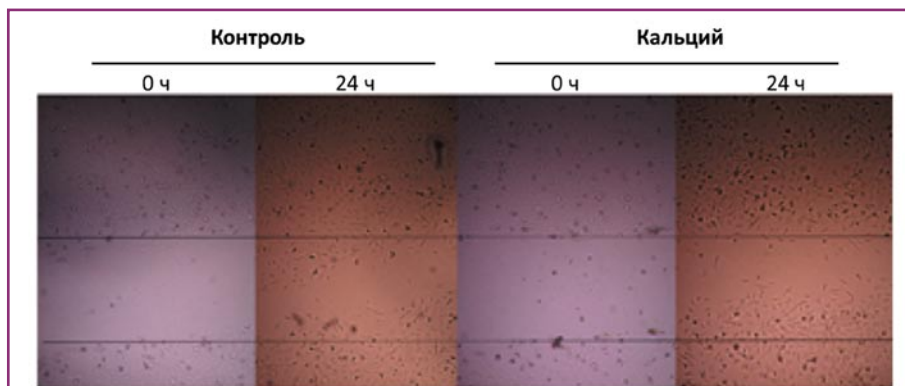


Рис. 8. CASR индуцирует деление фибробластов

Повышенные уровни Ca^{2+} увеличивают экспрессию генов белков морфогенеза костей (в частности, BMP-2) [24].

Взаимосвязи между активностью рецептора CASR и экспрессией морфогенетических белков остаются недостаточно изученными. С одной стороны, считается, что регулируемая секреция BMP-2 происходит в ответ на активацию рецептора CASR [25].

С другой стороны, использование кальциемиметика NPS-R568, специфич-

еского агониста для рецептора CASR, не увеличивало экспрессию BMP-2. Кроме того, известно, что CASR реагирует не только на уровни Ca^{2+} , но и на ионы Mg^{2+} , Sr^{2+} , Gd^{3+} . Однако только ионы Ca^{2+} , Sr^{2+} , но не Mg^{2+} или Gd^{3+} вызывали дозозависимое увеличение уровней мРНК BMP-2. Поэтому возможно, что за увеличение экспрессии костных морфогенетических белков при высоких уровнях кальция может отвечать и другой белок-

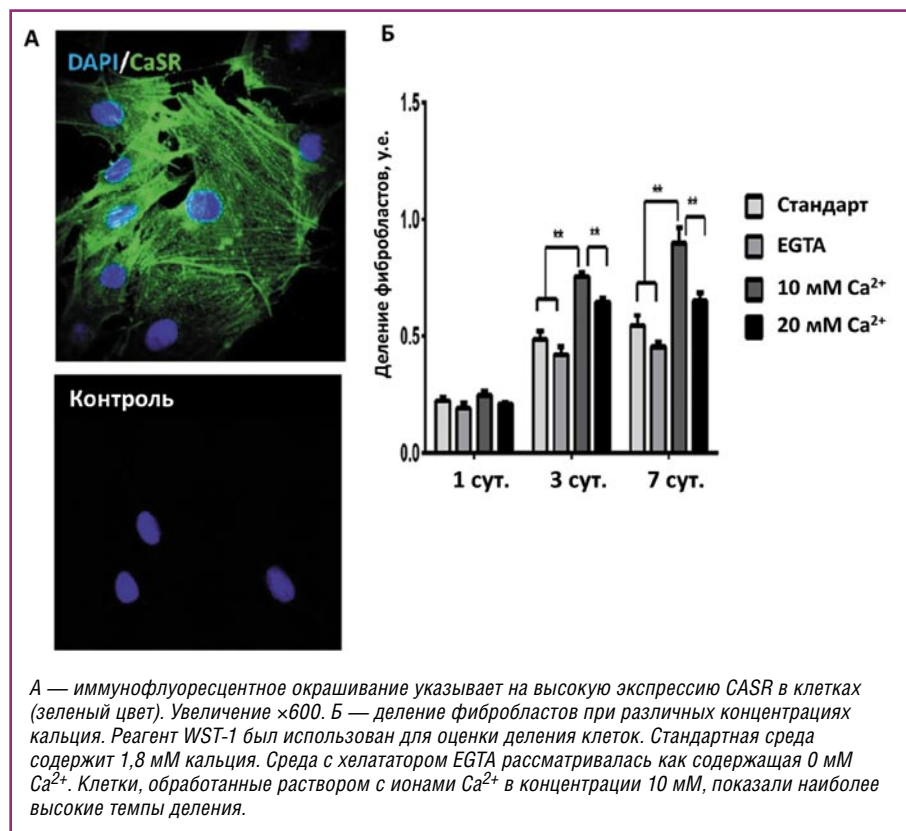


Рис. 9. Повышение уровней внеклеточного кальция дозозависимо стимулирует деление и хемотаксис фибробластов *in vitro*

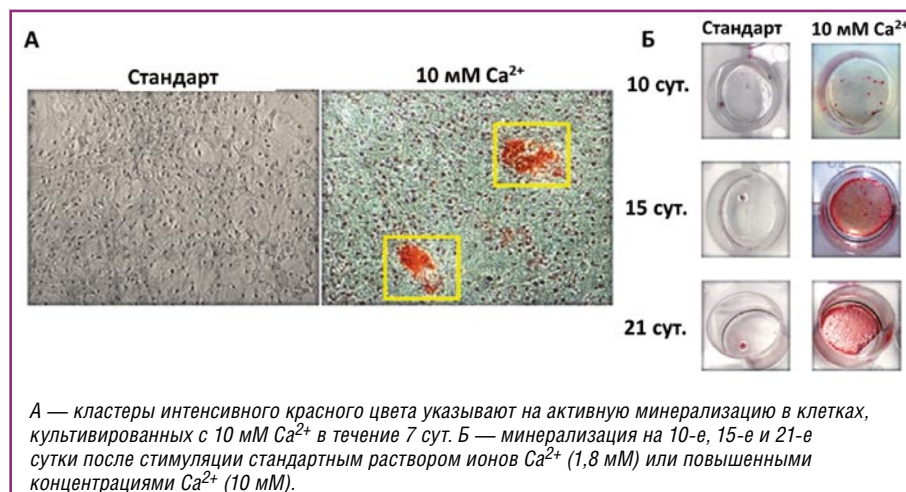


Рис. 10. Внеклеточный кальций усиливает минерализацию кости остеобластами

рецептор кальция, отличный от рецептора CASR [24].

О других Са-зависимых белках и их воздействии на метаболизм коллагена

К другим Са-зависимым белкам, так или иначе влияющим на метаболизм коллагена, относятся матриксные металлопротеиназы (ММП) и некоторые ростовые факторы (табл. 3). Матриксные металлопротеиназы осуществляют протеолиз тройных спиралей коллагенов различных типов и играют роль в процессе зажив-

ления ран, remodelировании соединительной ткани, деградации хряща, развитии и минерализации кости и заживлении переломов костей [26]. В структурах ММП содержатся Са-связывающие сайты, так что достаточные уровни кальция необходимы для деградации коллагена посредством ММП. Таким образом, ММП не могут непосредственно усиливать процессы биосинтеза коллагена.

Более вероятно, что уровни внеклеточного кальция могут способствовать повы-

шению биологической активности ростовых факторов, активность которых связана с увеличением биосинтеза коллагена. Общеизвестно, что эффекты ростовых факторов TGF β 1, PDGFRB и CTGF (табл. 3) осуществляются за счет «всплеска» внутриклеточных концентраций ионов Ca^{2+} в момент активации рецептора. Повышение внеклеточных концентраций Ca^{2+} (что происходит при приеме кальциевых препаратов) может способствовать повышению внутриклеточных концентраций Ca^{2+} , например, за счет неспецифической диффузии через аквапорины или другие транспортные каналы. Иначе говоря, повышение внутриклеточного кальция вследствие приема кальциевых препаратов как бы «имитирует» активацию факторов роста TGF β 1, PDGFRB и CTGF, активность которых связана с повышением биосинтеза коллагена.

Преобразующий фактор роста бета-1 (TGF-бета1) контролирует деление и дифференцировку многих типов клеток, в т. ч. фибробластов и остеобластов. TGF-бета1 стимулирует приток ионов Ca^{2+} в цитоплазму клетки [27] и непосредственно стимулирует синтез коллагена в остеобластах ($p = 0,001$), что имеет важное значение для образования костной ткани. На остеобластах в культуре одновременное добавление к среде $\text{Ca}(\text{OH})_2$ и TGF-бета1 значительно увеличило синтез белка вообще и синтез коллагена в частности ($p = 0,048$) [28].

Рецептор тромбоцитарных факторов роста PDGF-B и PDGF-D (PDGFRB) играет существенную роль в регуляции клеточного деления, выживаемости, дифференцировки и миграции клеток. Мутации в структуре молекулы рецептора ухудшают заживление ран и уменьшают отложение коллагена в соединительной ткани [29]. Рецептор PDGFRB активирует фосфолипазу $\text{C}\alpha 1$ (PLCG1), что инициирует процессы внутриклеточной передачи сигнала с участием сигнальных молекул диацилглицерола, инозитол-1,4,5-трифосфата, мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} и активацию протеинкиназы C. Активация рецептора вызывает рост внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , что повышает экспрессию генов коллагена и фибронектина в фибробластах [30].

Фактор роста соединительной ткани (CTGF) способствует делению и дифференцировке хондроцитов, обеспечивает клеточную адгезию фибробластов, осуществляет положительное регулирование процесса биосинтеза коллагена [31] посредством сигнальных путей Rac1/MLK3/JNK/AP-1 [32].

В частности, CTGF связывается с рецептором-2 факторов роста фибробластов (FGFR2) и стимулирует Ca-зависимую внутриклеточную передачу сигнала [33].

Заключение

Улучшение биосинтеза коллагена — необходимое условие для восстановления структуры кости при срастании переломов, регенерации кости при постменопаузальном, лекарственном остеопорозе, а также при других нарушениях целостности кости. Нормализация биосинтеза коллагена способствует лучшему удержанию кальция в костной ткани и, следовательно, повышению минеральной плотности кости. Миллионам женщин старше сорока лет грозит перелом из-за хрупкости костей вследствие вымывания кальция. Каждые 5 минут в России происходит перелом кости. В особой группе риска 34 миллиона женщин России старше 40 лет, и 24 миллиона не знают об этом. Основная причина хрупкости костей — вымывание кальция и утрата коллагена. В отличие от других препаратов, Кальцемин Адванс содержит кальций и минералы, формирующие коллагеновую сетку, что удерживает кальций в костях. Она препятствует вымыванию кальция и сохраняет прочность костной ткани.

Системно-биологический анализ кальций-зависимых белков протеома человека показал, что ионы кальция стимулируют биосинтез коллагена посредством действия ионов кальция на Ca-чувствительный рецептор CASR и костный морфогенетический белок BMP4.

Костный метаболизм вообще и биосинтез коллагена в частности нуждаются в поддержке определенными «остеотропными» микронутриентами. В частности, процесс биосинтеза коллагена нуждается в ионах Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{+} как кофакторах соответствующих ферментов. Поэтому препараты кальция, способствующие повышению обеспеченности организма магнием, цинком, медью, марганцем (например, препарат Кальцемин Адванс), повышают потенциал коллагенообразования в соединительной ткани. ■

Литература

- Shoshan S., Pisanti S. The metabolic effect of low calcium intake on collagen of bones and dental structures in the rat // Arch Oral Biol. 1971; 16 (7): 791–800.
- Ivanov V., Ivanova S., Kalinsky T., Niedzwiecki A., Rath M. Inhibition of collagen synthesis by select calcium and sodium channel blockers can be mitigated by ascorbic acid and ascorbyl palmitate // Am J Cardiovasc Dis. 2016; 6 (2): 26–35 eCollection 2.

- Dietrich J. W., Duffield R. Effects of the calcium antagonist verapamil on in vitro synthesis of skeletal collagen and noncollagen protein // Endocrinology. 1979; 105 (5): 1168–1172.
- Wang T., Gu Q., Zhao J., Mei J., Shao M., Pan Y., Zhang J., Wu H., Zhang Z., Liu F. Calcium alginate enhances wound healing by up-regulating the ratio of collagen types I/III in diabetic rats // Int J Clin Exp Pathol. 2015; 8 (6): 6636–6645 eCollection.
- Демидов В. И., Жидоморов Н. Ю., Торшин И. Ю., Волков А. Ю., Громова О. А. Эффективность заживления кожи при использовании синергидной композиции кальция на модели резаной раны // Акушерство и гинекология, 2015. № 4. С. 56–61.
- Kamel S., Fardellone P., Meddah B., Lorger-Gondelmann F., Sebert J. L., Brazier M. Response of several markers of bone collagen degradation to calcium supplementation in postmenopausal women with low calcium intake // Clin Chem. 1998; 44 (7): 1437–1442.
- Torshin I. Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009. In: Bioinformatics in the Post-Genomic Era series, ISBN 1–60692–217–0.
- Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. П., Лисица А. В. Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальция // Лечащий Врач. 2013. № 4. С. 42–44.
- Cui F. Z., Wang Y., Caia Q., Zhang W. Conformation change of collagen during the initial stage of biomineralization of calcium phosphate // J. Mater. Chem. 2008, 18, 3835–3840. DOI: 10.1039/B805467C. pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2008/jm/b805467c#!divAbstract.
- Landis W. J., Jacquet R. Association of calcium and phosphate ions with collagen in the mineralization of vertebrate tissues // Calcif Tissue Int. 2013; 93 (4): 329–337.
- Ahlen K., Berg A., Stiger F., Tengholm A., Siegbahn A., Gylfe E., Reed R. K., Rubin K. Cell interactions with collagen matrices in vivo and in vitro depend on phosphatidylinositol 3-kinase and free cytoplasmic calcium // Cell Adhes Commun. 1998; 5 (6): 461–473.
- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4th edition. NY, Garland Science, 2002, ISBN-100–8153–3218–1, 0–8153–4072–9.
- Zhang C., Zhang T., Zou J., Miller C. L., Gorkhali R., Yang J. Y., Schillmiller A., Wang S., Huang K., Brown E. M., Moremen K. W., Hu J., Yang J. J. Structural basis for regulation of human calcium-sensing receptor by magnesium ions and an unexpected tryptophan derivative co-agonist // Sci Adv. 2016; 2 (5): e1600241.
- Ray K. Calcium-Sensing Receptor: Trafficking, Endocytosis, Recycling, and Importance of Interacting Proteins // Prog Mol Biol Transl Sci. 2015; 132: 127–150.
- Zhang C., Miller C. L., Brown E. M., Yang J. J. The calcium sensing receptor: from calcium sensing to signaling // Sci China Life Sci. 2015; 58 (1): 14–27.
- Huang C., Miller R. T. The calcium-sensing receptor and its interacting proteins // J Cell Mol Med. 2007; 11 (5): 923–934.
- Gonzalez-Vazquez A., Planell J. A., Engel E. Extracellular calcium and CaSR drive osteoinduction in mesenchymal stromal cells // Acta Biomater. 2014; 10 (6): 2824–2833.
- Toka H. R. New functional aspects of the extracellular calcium-sensing receptor // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2014; 23 (4): 352–360.
- Caudarella R., Vescini F., Buffa A., Rizzoli E., Ceccoli L., Francucci C. M. Role of calcium-sensing receptor in bone biology // J Endocrinol Invest. 2011; 34 (7 Suppl): 13–17.
- Goltzman D., Hendy G. N. The calcium-sensing receptor in bone — mechanistic and therapeutic insights // Nat Rev Endocrinol. 2015; 11 (5): 298–307.
- Zhang X., Zhang T., Wu J., Yu X., Zheng D., Yang F., Li T., Wang L., Zhao Y., Dong S., Zhong X., Fu S., Xu C. Q., Lu F., Zhang W. H. Calcium sensing receptor promotes cardiac fibroblast proliferation and extracellular matrix secretion // Cell Physiol Biochem. 2014; 33 (3): 557–568.
- Guo Y., Zhang C. Q., Zeng Q. C., Li R. X., Liu L., Hao Q. X., Shi C. H., Zhang X. Z., Yan Y. X. Mechanical strain promotes osteoblast ECM formation and improves its osteoinductive potential // Biomed Eng Online. 2012; 11: 80.
- Nakade O., Takahashi K., Takuma T., Aoki T., Kaku T. Effect of extracellular calcium on the gene expression of bone morphogenetic protein-2 and —4 of normal human bone cells // J Bone Miner Metab. 2001; 19 (1): 13–19.
- Tada H., Nemoto E., Kanaya S., Hamaji N., Sato H., Shimauchi H. Elevated extracellular calcium increases expression of bone morphogenetic protein-2 gene via a calcium channel and ERK pathway in human dental pulp cells // Biochem Biophys Res Commun. 2010; 394 (4): 1093–1097.
- Peiris D., Pacheco I., Spencer C., MacLeod R. J. The extracellular calcium-sensing receptor reciprocally regulates the secretion of BMP-2 and the BMP antagonist Noggin in colonic myofibroblasts // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2007; 292 (3): G753–766. Epub 2006.
- Lausch E., Keppler R., Hilbert K., Cormier-Daire V., Nikkel S., Nishimura G., Unger S., Spranger J., Superti-Furga A., Zabel B. Mutations in MMP9 and MMP13 determine the mode of inheritance and the clinical spectrum of metaphyseal anadysplasia // Am J Hum Genet. 2009; 85 (2): 168–178.
- Alevizopoulos A., Dusserre Y., Ruegg U., Mermoud N. Regulation of the transforming growth factor beta-responsive transcription factor CTF-1 by calcineurin and calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV // J Biol Chem. 1997; 272 (38): 23597–23605.
- Jaunberzins A., Gutmann J. L., Witherspoon D. E., Harper R. P. Effects of calcium hydroxide and transforming [correction of tumor] growth factor-beta on collagen synthesis in subcultures I and V of osteoblasts // J Endod. 2000; 26 (9): 494–499.
- Vanlandewijck M., Lebouvier T., Andaloussi Mae M., Nahar K., Hornemann S., Kenkel D., Cunha S. I., Lennartsson J., Boss A., Heldin C. H., Keller A., Betsholtz C. Functional Characterization of Germline Mutations in PDGFB and PDGFRB in Primary Familial Brain Calcification // PLoS One. 2015; 10 (11): e0143407.
- Mukherjee S., Duan F., Kolb M. R., Janssen L. J. Platelet derived growth factor-evoked Ca^{2+} wave and matrix gene expression through phospholipase C in human pulmonary fibroblast // Int J Biochem Cell Biol. 2013; 45 (7): 1516–1524.
- Oliver N., Sternlicht M., Gerritsen K., Goldschmeding R. Could aging human skin use a connective tissue growth factor boost to increase collagen content? // J Invest Dermatol. 2010; 130 (2): 338–341.
- Lin C. H., Yu M. C., Tung W. H., Chen T. T., Yu C. C., Weng C. M., Tsai Y. J., Bai K. J., Hong C. Y., Chien M. H., Chen B. C. Connective tissue growth factor induces collagen I expression in human lung fibroblasts through the Rac1/MLK3/JNK/AP-1 pathway // Biochim Biophys Acta. 2013; 1833 (12): 2823–2833.
- Aoyama E., Kubota S., Takigawa M. CCN2/CTGF binds to fibroblast growth factor receptor 2 and modulates its signaling // FEBS Lett. 2012; 586 (24): 4270–4275.

Клинический случай дебюта артериита Такаясу с острого коронарного синдрома

О. В. Симонова¹, доктор медицинских наук, профессор

М. В. Казаковцева, кандидат медицинских наук

ГБОУ ВПО Кировская ГМА МЗ РФ, Тверь

Резюме. В статье описывается клинический случай дебюта артериита Такаясу с острого коронарного синдрома. Описанный случай демонстрирует трудности в постановке диагноза артериита Такаясу в результате неспецифичности клиники.

Ключевые слова: системные васкулиты, артериит Такаясу, неспецифический аортоартериит, острый коронарный синдром.

Abstract. The article describes a clinical case of Takayasu's arteritis debut with acute coronary syndrome. Takayasu's arteritis This case demonstrates the difficulty in diagnosing Takayasu arteritis as a result of non-specific clinics.

Keywords: systemic vasculitis, nonspecific aortoarteritis, Takayasu's arteritis, acute coronary syndrome.

Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит) относится к группе системных васкулитов и представляет собой хронический гранулематозный артериит с преимущественным поражением аорты и ее основных ветвей [1]. Относительная редкость патологии, многообразие клинических проявлений и неспецифические системные проявления на ранних стадиях заболевания (слабость, артралгии, миалгии, лихорадка) становятся одной из причин поздней диагностики заболевания. Заподозрить артериит Такаясу (ТА) позволяет присутствие на фоне системного воспалительного процесса признаков генерализованного поражения сосудов верхних конечностей, коронарных, мозговых артерий, абдоминальной ишемии у лиц моложе 40 лет. Наиболее часто при ТА поражаются ветви дуги аорты (у 70% больных) и почечные артерии (у 40% больных) [2]. По данным некоторых авторов [2], более чем у половины больных с ТА наблюдается синдром злокачественной вазоренальной гипертензии, требующий медикаментозной терапии, а также реконструктивных сосудистых операций, в том числе баллонной ангиопластики и стентирования. Реже (в 18%) поражаются нисходящая грудная аорта, а также бифуркация аорты. Нередко встречается одновременное поражение различных бассейнов [3].

Патология сердечно-сосудистой системы при ТА наиболее часто связана с поражением восходящего отдела аорты и характеризуется уплотнением и дилатацией аорты с формированием аортальной недостаточности, иногда аневризмы. Клинические проявления поражения коронарных артерий (коронариит) при ТА встречаются примерно у трети пациентов и считаются потенциально фатальным осложнением [4]. В 90% случаев поражаются проксимальные сегменты венечных сосудов [5]. Морфологически изменения коронарных артерий характеризуются пролиферацией интимы, фиброзом меди и адвентиции. Как правило, коронариит сочетается с поражением других артерий, однако возможно и изолированное поражение коронарных артерий. В редких случаях стенокардия или инфаркт миокарда у молодых людей может быть первым симптомом ТА [6]. Иногда наблюдается стенокардия, однако более типична безболевого форма инфаркта миокарда, обусловленная медленно прогрессирующей окклюзией коронарных артерий. Для ТА характерно

развитие крупноочагового инфаркта миокарда, нередко рецидивирующего течения с формированием аневризмы сердца.

Приводим собственное наблюдение дебюта ТА с острого коронарного синдрома. Больная В., 23 лет, поступила в кардиологическое отделение Кировской областной клинической больницы г. Кирова (КОКБ) с жалобами на боли за грудиной давящего и жгучего характера, сопровождающиеся появлением одышки и слабости, головокружением. Боли возникали при выполнении небольшой физической нагрузки (ходьба с ускорением шага до 50 метров, подъем груза более 5 кг), продолжались до 15 мин, купировались прекращением нагрузки. Периодически боли возникали в покое. Похудела на 5 кг за последние 6 месяцев без видимой причины. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощена: у бабушки гипертоническая болезнь, острый инфаркт миокарда в 67 лет, у деда острое нарушение мозгового кровообращения в 70 лет. Считает себя больной с октября 2014 г., когда впервые при физической нагрузке почувствовала давящие боли за грудиной, без иррадиации, сопровождающиеся одышкой, тошнотой, рвотой, купирующиеся в течение 3 минут спонтанно. В январе 2014 г. была госпитализирована в терапевтическое отделение городской клинической больницы по месту жительства. Выявлена железодефицитная анемия (гемоглобин 104–107 г/л), повышение СОЭ до 67 мм/час, С-реактивный белок (СРБ) 58,9 мг/дл, холестерин 3,6 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,25 ммоль/л, тропонин Т от 10.02 и 11.02 отрицательный. На электрокардиограмме выявлена синусная тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 106 в минуту, депрессия сегмента ST по верхушечно-боковой, нижней области до 3 мм, элевация в aVR (рис. 1). По результатам эхокардиографии выявлена недостаточность аортального клапана 1-й степени, фиброз аортального клапана, митральная регургитация 1-й степени, ложная хорда левого желудочка. По данным холтеровского мониторирования регистрировался базовый ритм синусный с ЧСС 46–82–153 в минуту, одиночные наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭС), депрессия сегмента ST на 1–3 мм в V5, aVF продолжительностью до одного часа при тахикардии. При проведении велоэргометрии от 10.02.2015 г. выявлена депрессия сегмента ST в V5–V6 до 3 мм в сочетании с болевым синдромом при достижении субмаксимальной ЧСС при нагрузке 4,8 Mets. На рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений в легких не выявлено. 10.02.2015 переведена в кардиологическое отделение городской клинической больницы

¹ Контактная информация: simonova043@mail.ru

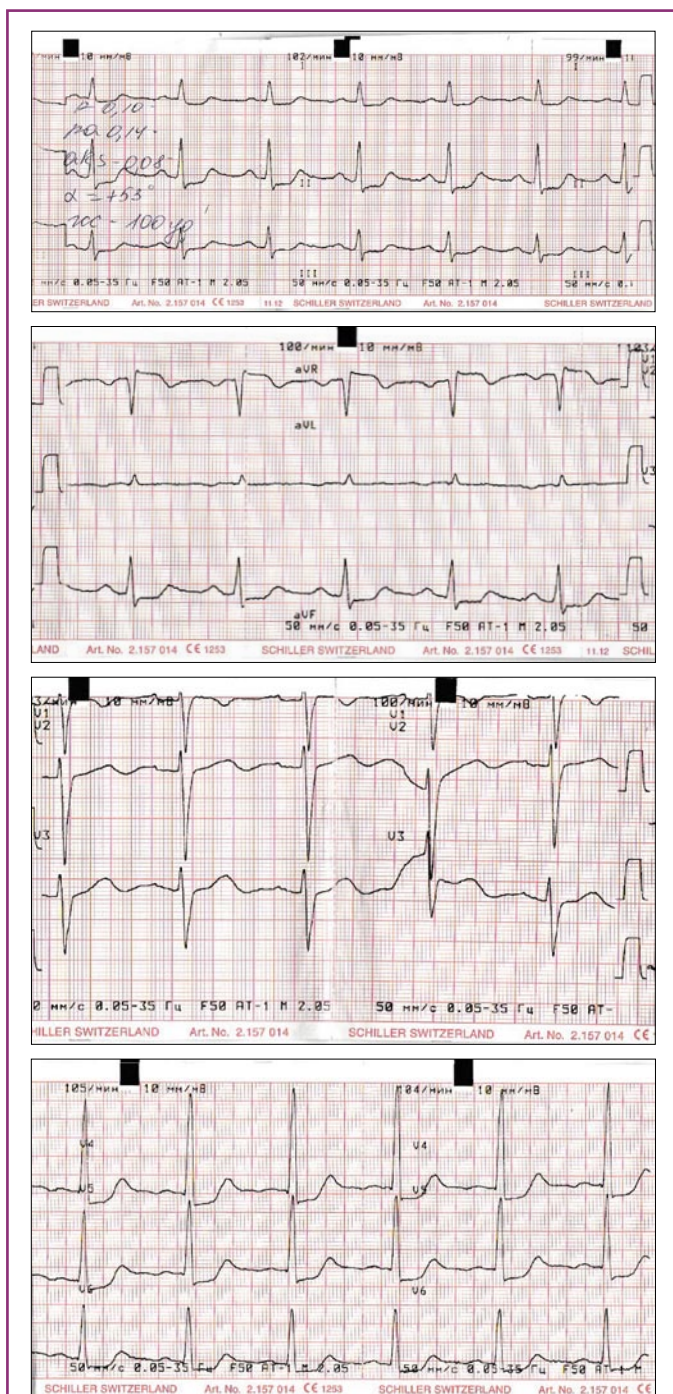


Рис. 1. Электрокардиограмма больной В. 23 лет на момент госпитализации в терапевтическое отделение

с подозрением на острый коронарный синдром. Физическая нагрузка была ограничена одышкой, болями за грудиной при ходьбе до 100 м, подъеме на второй этаж. Повышение артериального давления, склонность к гипотензии, синкопе, нарушения ритма сердца в анамнезе пациентки отрицала. Был поставлен диагноз: «Ишемическая болезнь сердца. Впервые возникшая стенокардия? Хроническая ревматическая болезнь сердца. Недостаточность аортального клапана. СН 1-й стадии. Железодефицитная анемия легкой степени». Была назначена терапия острого коронарного синдрома. 17.02.2015 г. для проведения коронарографии и уточнения диагноза больная была переведена в кардиологическое отделение областной клинической больницы. При поступлении общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение

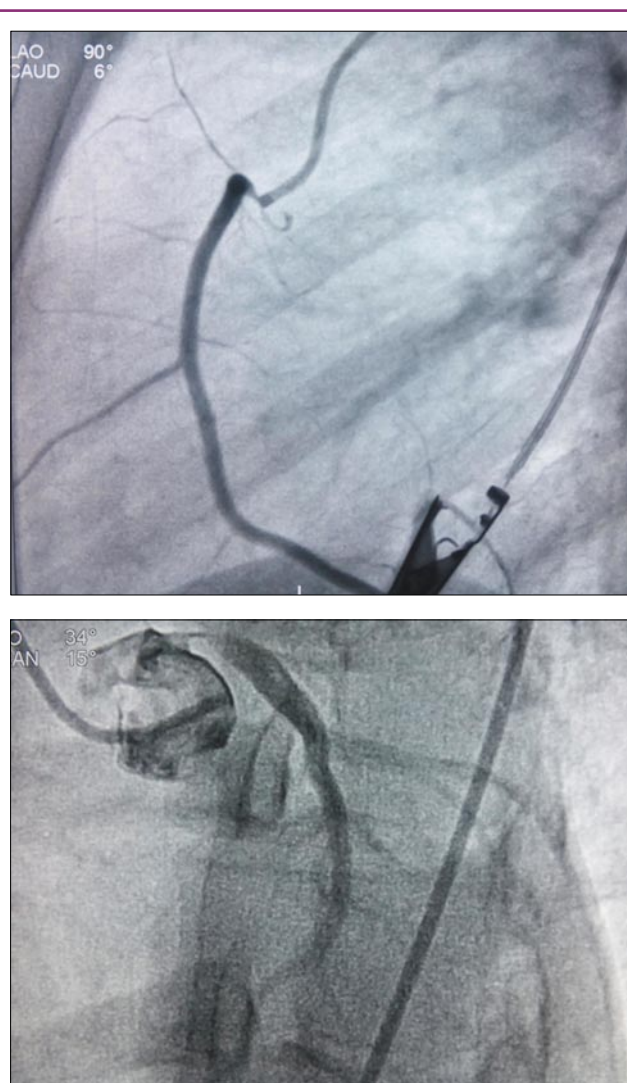


Рис. 2. Коронарография больной В. от 02.04.2015 г.

активное. Телосложение астеническое. Кожные покровы чистые, бледные, нормальной влажности, теплые. Тургор сохранен. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно. Индекс массы тела 18,25. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа увеличена до 1-й степени, при пальпации эластичная, безболезненная. Грудная клетка правильной формы. Обе половины ее одинаково участвуют в акте дыхания. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушаны, частота дыхания 16 в минуту. Границы сердца: левая — на 2 см кнутри от левой среднеключичной линии, правая — правый край грудины, верхняя — III ребро. Тоны сердца звучные, соотношение тонов сохранено, ритм правильный, патологических шумов не выслушано. Шумовой симптоматики над сосудами шеи нет. АД 110/70 мм рт. ст. на правой руке и 100/60 мм рт. ст. на левой руке. Частота сердечных сокращений — пульс 84 в минуту, ритмичный, нормального наполнения и напряжения. Пульсация на сонных и периферических артериях конечностей сохранена, симметрична. В проекции почечных артерий патологических шумов не выслушано. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Мышечная защита не выражена. Печень не увеличена, размеры по Курлову 9×8×7 см. Селезенка не пальпируется. Диагноз при поступлении: «Хроническая рев-



Рис. 3. МСКТ аортография больной В. Стрелками показаны области сужения чревного ствола

матическая болезнь сердца. Недостаточность аортального клапана легкой степени. Коронариит неуточненной этиологии? Системное заболевание соединительной ткани? Системный васкулит? Врожденная аномалия коронарных артерий? ХСНІ, ІФК. Железодефицитная анемия легкой степени». При обследовании по данным коронарографии от 20.02.2015 г. были выявлены стенозы стволов коронарных артерий (субокклюзия проксимальной трети ствола левой коронарной артерии (ЛКА)). Стеноз ствола правой коронарной артерии (ПКА) > 90% (рис. 2). При доплеросканировании брахиоцефальных, почечных артерий, чревного ствола выявлено локальное сужение чревного ствола примерно на 30%. На микроспиральной компьютерной томографии (МСКТ) аортографии от 25.02.2015 в дуге аорты на всем ее протяжении определялся пристеночный дефект контрастирования (шириной до 3 мм), распространяющийся на восходящую аорту (шириной до 7,5 мм). В нисходящем — не исключается до 2,5 мм. В абдоминальном отделе аорты (проксимальнее отхождения чревного ствола) определялся аналогичный пристеночный дефект контрастирования, шириной до 3,3 мм на протяжении до 14 мм. В чревном стволе — аналогичные дефекты шириной до 3 мм (рис. 3). В легочном стволе с переходом на правую легочную артерию определялись аналогичные пристеночные дефекты контрастирования шириной до 4,5 мм, в переходе на левую легочную до 3 мм. Учитывая данные инструментальных методов исследования, повышение острофазовых показателей (СОЭ, СРБ), молодой возраст пациентки, был выставлен диагноз: «Артериит Такаясу, активность 3-й степени с преимущественным поражением левой и правой коронарной артерии (критические стенозы ЛКА, ПКА), чревного ствола. Недостаточность аортального клапана легкой степени. ХСН І-й стадии, ІФК. Железодефицитная анемия легкой степени, улучшение». Учитывая лабораторные признаки активности заболевания, к терапии острого коронарного синдрома был добавлен метилпреднизолон 45 мг в сутки. На фоне терапии глюкокортикостероидами нормализовался

уровень СОЭ, СРБ, но по данным контрольной коронарографии от 02.04.2015 г. не отмечалось положительной динамики, сохранялись критические стенозы ЛКА и ПКА (субокклюзия устья ствола ЛКА, стеноз ствола ПКА до 95%). Больная была направлена на оперативное лечение для проведения аортокоронарного шунтирования. Послеоперационный период протекал без осложнений. В настоящее время пациентка чувствует себя удовлетворительно, приступы стенокардии не возобновлялись. По данным КТ состояние шунтов удовлетворительное.

Обсуждение

Коронариит является одной из центральных кардиологических проблем системных васкулитов и представляет собой воспалительное поражение коронарных сосудов с возможным развитием вторичного тромбоза [7]. Коронариит при ТА часто занимает ведущее место в клинической картине и определяет прогноз. Результаты коронароангиографии свидетельствуют, что стеноз коронарных артерий (более 75% просвета) выявляется у 80% больных ТА [5]. В воспаление вовлекаются проксимальные сегменты коронарных артерий, причем возможен дебют заболевания в виде острого коронарного синдрома [5]. В большинстве случаев коронариит и атеросклеротическое поражение коронарных сосудов имеют идентичную клиническую картину. Кроме того, трактовка природы поражения сердца может быть затруднительной при сочетании с артериальной гипертензией, атеросклеротическим поражением коронарных сосудов или в случае дебюта ТА с изолированного стеноза коронарной артерии, что мы наблюдали у нашей больной. Сложность диагностики заключалась в том, что не были поражены типичные для ТА артерии: сонные, подключичные, позвоночные. В пользу ТА в данном случае свидетельствовало сочетание признаков поражения коронарных артерий (в отсутствие факторов риска атеросклероза), чревного ствола и необъяснимое повышение СОЭ у молодой женщины.

Заключение

Таким образом, ТА, несмотря на невысокую распространенность, является по-прежнему сложным для диагностики заболеванием, заслуживающим пристального внимания врачей. Спектр клинических проявлений включает как симптомы, обусловленные системным воспалением, так и симптомы ишемии вследствие артериального стеноза или окклюзии. Следует отметить, что значительно улучшает прогноз жизни пациентов ТА раннее назначение иммуносупрессивной терапии еще на стадии гранулематозного сосудистого воспаления до развития фиброзной гиперплазии интимы сосудов и, в случае необходимости, своевременное проведенное оперативное вмешательство. ■

Литература

1. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 720 с.
2. Ревматические заболевания. В 3 т. Т. III. Заболевания мягких тканей: [руководство] / Под ред. Д.Х. Клиппела, Д.Х. Стоуна, Л. Дж. Кроффорд, П.Х. Уайт. Пер. с англ. под ред. Е.Л. Насоновой, В.А. Насоновой, Ю.А. Олюнина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 336 с.
3. Ревматология: учебное пособие / Под ред. Н.А. Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 448 с.
4. Ревматические болезни. Рук-во для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. 520 с.
5. Endo M., Tomizawa Y., Nishida H. Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu arteritis // J Thorac Cardiovasc Surg. 2003. Vol. 125. P. 570–577.
6. Стрижаков Л.А. Коронарит при ревматических заболеваниях: обзор литературы // Фарматека. 2012. № 6 (239). С. 16–19.
7. J. Al-Bishri. Takayasu's Arteritis: A Review Article // British Journal of Medicine & Medical Research. 2013. Vol. 3, suppl. 4. P. 811–820.

Не забудь выписать любимый журнал



Лечащий Врач
Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

Мобильная версия



Печатная версия

- Оплати квитанцию
- Оформи подписку на почте
- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

PDF-версия

- Оформи подписку на сайте журнала www.lvrach.ru/subscribe/

ВЫБЕРИ СВОЮ ВЕРСИЮ



Извещение	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 09 (наименование платежа)
Кассир	_____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1980 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	ООО «Издательство «Открытые системы» ИНН 9715004017 (получатель платежа) р/с 40702810438170101424 в Московском банке ПАО «Сбербанк России» к/с 30101810400000000225, БИК 044525225, г. Москва (наименование банка, другие банковские реквизиты) Оплата годовой подписки начиная с ЛВ 09 (наименование платежа) _____ _____ (ФИО, адрес, контакты подписчика) Сумма платежа 1980 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 31 декабря 2016 г.

16+

Реклама

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Неотложное акушерство	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства и гинекологии, Москва	Акушеры-гинекологи	—	0,5 мес
Современные технологии в перинатологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	05.10–18.10	0,5 мес
Аллергология и основы иммунологии	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	04.10–17.10	0,5 мес
Нефрология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Нефрологи	03.10–28.11	2 мес
Акушерство и гинекология (репродуктивная медицина и хирургия с курсом эндоскопии)	МГМСУ, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФДПО, Москва	Акушеры-гинекологи	17.10–28.11	1,5 мес
Диагностика и лечение болезней органов пищеварения	МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии л/ф, Москва	Гастроэнтерологи	10.10–06.12	2 мес
Кардиология	МГМСУ, кафедра кардиологии л/ф, Москва	Кардиологи	31.10–26.12	2 мес
Нефрология	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Терапевты, анестезиологи-реаниматологи, педиатры, урологи, хирурги	12.09–26.12	3,5 мес
Болезни почек, почечная недостаточность и заместительная почечная терапия	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Нефрологи	19.09–14.11	2 мес
Аудиологический скрининг новорожденных	РНИМУ, кафедра оториноларингологии ФДПО, Москва	Оториноларингологи, сурдологи-оториноларингологи, педиатры, неонатологи ЛПУ	19.09–30.09	0,5 мес
Педиатрия	РНИМУ, кафедра педиатрии и школьной медицины ФДПО, Москва	Педиатры	17.10–25.11	1,5 мес
Неонатология	РНИМУ, кафедра неонатологии ФДПО, Москва	Неонатологи	10.10–03.11	1 мес
Терапия	РНИМУ, кафедра общей терапии ФДПО, Москва	Терапевты	31.10–23.12	2 мес
Гастроэнтерология	РМАПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи	03.10–29.10	1 мес
Диетология	РМАПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи, терапевты, педиатры, гастроэнтерологи	14.09–09.11	3,5 мес
Нефрология	РМАПО, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Нефрологи	17.10–14.11	1 мес
Пульмонология	РМАПО, кафедра пульмонологии, Москва	Пульмонологи	03.10–29.10	1 мес

Иммунопитание С ДОКАЗАННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ (уровень рекомендаций A)



Реклама

Информация только для медицинских работников. © Владелец товарных знаков: Société des Produits Nestlé S.A. (Швейцария). Звоните и пишите: contact@ru.nestle.com; 8-800-200-20-55 Звонки по России www.nestlehealthscience.ru Товар сертифицирован.



Nestlé HealthScience

КАЛЬЦЕМИН Больше, чем кальций!



Содержит кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний^{1,2}.

Краткая инструкция по применению препарата Кальцемин.

Показания к применению: Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин в период беременности и грудного вскармливания.
Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН: мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия; повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью.** Возможно назначение препарата *Кальцемин* при беременности и в период лактации по показаниям. При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком. **Применение при нарушениях функции почек.** Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни, гиперкальциурии. **Применение у детей.** Препарат назначают детям старше 5 лет. Особые указания. При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов. **Передозировка. Симптомы:** запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе. **Лекарственное взаимодействие.** Данные о лекарственном взаимодействии препарата *Кальцемин* не предоставлены. **Условия отпуска из аптек.** Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 3 года. РУ П N015890/01 от 30.06.09

Кальцемин: РУ МЗ России П N°015890/01 16.10.2009

Кальцемин Адванс: РУ МЗ России П N°015747/01 26.05.2009

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцемин Адванс



150 Years
Science For A Better Life*
150 Лет Науки Для Лучшей Жизни