

Лечащий Врач

Medical Journal

16+

Медицинский научно-практический журнал № 1 2018

Симпозиум



ПЕДИАТРИЯ

Коллоквиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Врожденные расщелины губы и неба • Маститы у девочек-подростков • Искусственное вскармливание • Болевой симптом после тонзиллотомии • Феохромоцитома/параганглиома у детей и подростков • Ожирение • Желудочковая экстрасистолия • ОРВИ
- Заболевания респираторного тракта
- IgA-нефропатия • Репродуктивное здоровье детей и подростков
- Тубулоинтерстициальные болезни почек

Актуальная тема

- Плазмотерапия: методики и области применения
- Риск развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи • Буллезный эпидермолиз

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» 38300

«Каталог российской прессы» 99479

Каталог ФГУП «Почта России» П1642

АНАФЕРОН

детский

ПОМОЖЕТ ЗАЩИТИТЬ ОТ ОРВИ И ГРИППА при контакте с больным



**ПРОФИЛАКТИКА и
ЛЕЧЕНИЕ с 1 месяца**

P NO00372/01



ЛП-003928



Реклама

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»
Тел./факс (495) 684-43-33
Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., 9
www.materiamedica.ru



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ!

Лечащий Врач

№1 январь 2018

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Брониславовна 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»

Адрес редакции и издателя:

127254, город Москва,

пр-д Добролюбова, д. 3, строен. 3, каб. 13

Почтовый адрес: Россия, 123056, Москва, а/я 82

© 2018 Издательство «Открытые Системы»

Все права защищены.

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 05.06.2015.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-62007

Дата выхода в свет — 9.01.2018 г.

**Журнал входит в перечень изданий,
рекомендованных ВАК**

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» — 38300

«Каталог российской прессы» — 99479

Каталог ФГУП «Почта России» — П1642

РЕКЛАМА

Светлана Иванова, Майя Андрианова,

Тел.: (495) 725-4780/81/82

Отпечатано в ООО «Богородский полиграфический комбинат»,
142400, Московская обл., г. Ногинск,
ул. Индустриальная, д. 406

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».



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Этот номер журнала посвящен проблемам педиатрии. Мы постарались собрать статьи ведущих специалистов-педиатров. Ведь речь идет о самых главных людях в нашей жизни — о наших детях, о их здоровье. Дети — это не только наше настоящее, но, самое главное, будущее страны. С учетом демографической ситуации в нашей стране, с уверенностью можно сказать: каждый ребенок бесценен. Во время очередной пресс-конференции Президент России говорил о том, что в стране сохраняется положительная динамика в демографии. Он признал, что рождаемость в последнее время немного снизилась, однако одновременно, по его словам, упала и смертность. Статистика показывает (данные Росстата), что по итогам 10 месяцев текущего года в России родилось 1,58 млн человек, умерло 1,56 млн. Эти цифры ниже, чем за тот же период 2016 года (1,62 и 1,60 соответственно). Пик населения ожидается в 2025 году — 148,341 млн человек (по данным Росстата), а потом начинается спад — в 2032 году минус 165 тысяч, и только в 2045 году ожидается прирост — 9,6 тысячи. Цифры цифрами, но что за ними стоит? А стоит за этими цифрами большая проблема: женщины не хотят рожать, объясняя свою позицию неуверенностью в завтрашнем дне, низким уровнем доходов, нестабильностью в плане профессиональной деятельности (боязнь потерять работу), плохими жилищными условиями. Но есть еще один аспект демографической проблемы — состояние репродуктивного здоровья у детей и подростков. По статистике каждый третий мальчик имеет отклонение в состоянии репродуктивного здоровья, и не всегда удается найти причину бесплодия. Об этой крайне важной теме читайте в статье наших авторов Т.В. Отпущенниковой, Л.А. Дерюгиной, И.В. Горемыкина «Роль педиатра в формировании репродуктивного здоровья детей и подростков».

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

Лечащий Врач

Январь 2018, № 1

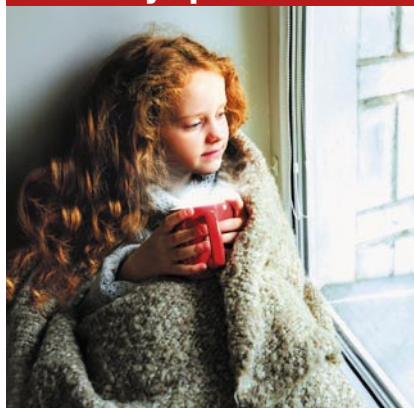
Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК)

Новости

News

Симпозиум

Symposium



Достижения, события, факты 5

Achievements, developments, facts 5

Локальная интерферонотерапия у детей с врожденными расщелинами губы и неба на разных этапах хирургического лечения/ М. Н. Митропанова 6

Assessment of the efficacy of the local interferonotherapy in children with congenital cleft lip and palate at different stages of surgical treatment/ M. N. Mitropanova 6

Лечение маститов у девочек-подростков/ Е. В. Сибирская, Л. В. Адамян, И. Е. Колтунов, Е. А. Богданова, И. Н. Сорокина 12

Treatment of mastitis in adolescent girls/ E. V. Sibirskaia, L. V. Adamyan, I. E. Koltunov, E. A. Bogdanova, I. N. Sorokina 12

Эффективность различных сочетаний кисломолочной и пресной адаптированных смесей у младенцев первого полугодия жизни на искусственном вскармливании/ Т. Н. Елкина, Е. А. Суrowикина. 16

The efficiency of different combinations of lactate and fresh adapted mixtures in infants of the first half-year of life on artificial feeding/ T. N. Elkina, E. A. Surovikina 16

Купирование болевого симптома у детей после тонзиллотомии/ Е. П. Карпова, Д. А. Тулупов, В. А. Грабовская, Ф. А. Федотов 22

Relief of pain syndrome in children after radio-wave tonsillotomy/ E. P. Karpova, D. A. Tulupov, V. A. Grabovskaya, F. A. Fedotov 22

Феохромоцитома/параганглиома у детей и подростков: причины, патогенез, клиника, диагностика, лечение (часть 1)/ В. В. Смирнов, Н. С. Баронина. 26

Pheochromocytoma/paraganglioma in children and adolescents: causes, pathogenesis, clinics, diagnostics, treatment (part 1)/ V. V. Smirnov, N. S. Baronina 26

Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения. Обзор российских и международных рекомендаций/ И. Л. Никитина 31

Obesity in children and adolescents: the problem and the ways of its solution. Review of Russian and international guidelines/ I. L. Nikitina 31

Желудочковая экстрасистолия у детей: классификация, принципы наблюдения и лечения/ Т. К. Кручина, Е. С. Васичкина, К. Б. Алексеева, Г. А. Новик 35

Premature ventricular contractions in children: classification, approaches to observation and treatment/ T. K. Kruchina, E. S. Vasichkina, K. B. Alekseeva, G. A. Novik. 35

ОРВИ. Особенности лечения/ Д. Ш. Мачарадзе, Х. А. Янаева, В. И. Пешкин	38
ARVI. Peculiarities of treatment/ D. Sh. Macharadze, Kh. A. Yanaeva, V. I. Peshkin	38
Опыт использования комплекса природных терпенов для профилактики и лечения заболеваний респираторного тракта в дошкольном возрасте/ А. М. Закирова, Т. Г. Фетисова, Л. Ф. Рашитов, Э. Л. Рашитова	42
Experience of using the natural terpens complex for prevention and treatment of respiratory tract diseases at preschool age/ A. M. Zakirova, T. G. Fetisova, L. F. Rashitov, E. L. Rashitova	42
Под стекло	46
Under the glass	46
IgA-нефропатия при системных заболеваниях, персистирующих инфекциях, хронических болезнях печени/ А. Ю. Николаев, А. В. Малкоч	48
IgA-nephropathy in systemic diseases, persistent infections, chronic liver diseases: literature review/ A. Yu. Nikolaev, A. V. Malkoch	48
Роль педиатра в формировании репродуктивного здоровья детей и подростков/ Т. В. Отпущенникова, Л. А. Дерюгина, И. В. Горемыкин	52
Role of pediatrician in formation of reproductive health in children and teenagers/ T. V. Otpuschennikova, L. A. Derjugina, I. V. Goremykin	52
Тубулоинтерстициальные болезни почек в структуре хронической болезни почек у детей Оренбургской области/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова, С. В. Плотникова, С. А. Чеснокова, Е. В. Гунькова, Л. В. Куценко, О. О. Устинова, Л. А. Гайкова	56
Tubulo-interstitial diseases in structure of chronic kidney disease in children of the Orenburg region/ I. V. Zorin, A. A. Vyalkova, S. V. Plotnikova, S. A. Tchesnokova, E. V. Gunkova, L. V. Kutsenko, O. O. Ustinova, L. A. Gajkova	56
Плазматерапия: методики и области применения/ И. В. Кошелева, Л. И. Шадыжева, Н. О. Переверзина, Н. А. Кливитская	59
Plasmatherapy: methods and fields of application/ I. V. Kosheleva, L. I. Shadyzheva, N. O. Pereverzina, N. A. Klivitskaya	59
Оценка факторов риска развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с онкологической патологией/ В. С. Серебряков, А. А. Плоскирева, В. Л. Мельников	67
Assessment of risk factors in pneumonia development connected with providing medical aid to patients with oncological pathology/ V. S. Serebryakov, A. A. Ploskireva, V. L. Melnikov	67
Современные особенности клиники, диагностики и терапии больных буллезным эпидермолизом/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова, М. А. Морозова	71
The modern features of the clinics, diagnostics and treatment of patients with epidermolysis bullosa/ L. A. Yusupova, E. I. Yunusova, Z. Sh. Garaeva, G. I. Mavlyutova, M. A. Morozova	71
Последипломное образование	75
Postgraduate education	75
Предметный указатель за 2017 год	76
Subject heading 2017	76

Коллоквиум Colloquium



Актуальная тема Topical theme

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАН, 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 РАН, кафедра семейной медицины, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, 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 РАН, Институт клинической эндокринологии ЭНЦ РАН, 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, академик РАН, НЦЗД РАН, 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 РАН, 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, академик РАН, Институт детской эндокринологии ЭНЦ РАН, 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 РАН, кафедра неврологии и нейрохирургии, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

В. П. Сметник/ V. P. Smetnik, д. м. н., профессор, НЦАГиП, Москва

В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin, д. м. н., профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИ пульмонологии, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, 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)

Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)

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. Щербakov/ P. L. Scherbakov (Москва)

Л. А. Щеплягина/ L. A. Scheplyagina (Москва)

П. А. Щеплев/ P. A. Scheplev (Москва)

Препараты на основе антител против риновирусной инфекции

Риновирусы (РВ), помимо роли в развитии острых респираторных инфекций, являются причиной обострений таких хронических заболеваний, как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких. В связи с этим во всем мире признается актуальной разработка и внедрение препаратов с антириновирусной активностью. Было проведено исследование противовирусных препаратов Анаферон детский и Эргоферон на экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo* с целью изучения противовирусных и иммуномодулирующих свойств данных препаратов. В культуре клеток, предварительно подвергнутых воздействию Анаферона детского, оценивали уровни индукции гена, стимулируемого интерфероном (ГСИ), 2',5'-олигоденилатсинтетазы-1 (OAS1-A) и вирусную репликацию. На модели РВ-индуцированного обострения аллергического воспаления дыхательных путей у мышей, которым вводили Эргоферон, анализировали влияние препарата на индукцию ИФН типа I (ИФН- β), типа II (ИФН- γ) и типа III (ИФН- λ), количество клеток в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и уровни цитокинов (интерлейкин (ИЛ-4, ИЛ-6)). Было показано, что Анаферон детский повышал продукцию OAS1-A и значительно снижал вирусную репликацию *in vitro*. На фоне применения Эргоферона *in vivo* было отмечено повышение экспрессии ИФН наряду со снижением стимуляции нейтрофилов/лимфоцитов и сопутствующее снижение ИЛ-4/ИЛ-6. Был сделан вывод, что Анаферон детский и Эргоферон оказывают влияние на риновирусную инфекцию и могут быть потенциально эффективны в терапии РВ-индуцированного обострения бронхиальной астмы. Данное исследование было опубликовано в международном журнале *Antiviral Res.* 2017 Jun; 142: 185–192.

Химики СПбГУ работают над новым способом доставки антибиотиков

Ученые нашли эффективный способ синтезировать аналоги химических соединений — сидерофоров. С их помощью можно бороться с устойчивыми к антибиотикам бактериями.

Борьба с устойчивостью бактерий к антибиотикам — одна из первоочередных задач, над решением которой работают специалисты из самых разных областей знаний: медики, биологи, химики, биоинформатики и другие. Помимо разработки новых эффективных препаратов ученые также ищут и новые способы доставить антибиотик в патогенные бактериальные клетки. Один из таких способов — использование сидерофоров. Это особые молекулярные соединения, которые выделяют сами бактериальные клетки для того, чтобы обеспечивать себя жизненно необходимым железом. Сидерофоры захватывают железо и возвращаются в свою клетку по специальным каналам. Без такого «груза» домой им путь заказан.

Специалисты из лаборатории химической фармакологии Института химии СПбГУ под руководством профессора М.Красавина разработали синтетические сидерофоры, которые помимо железа захватывают и доставляют в клетку еще и антибиотики. По сути, химики СПбГУ научились вводить бактерию в заблуждение. «Сидерофор, содержащий прикрепленный к нему антибиотик, также «нагружают» железом, чтобы бактериальные транспортеры могли принять такую конструкцию за «родного» доставщика железа и перенести ее внутрь бактерии», — пояснил М.Красавин.

Эта технология — принципиально новый шаг в разработке способа доставки лекарств в бактериальные клетки. Ожидается, что она сможет помочь в борьбе с тяжелыми бактериальными инфекциями, даже теми, возбудители которых уже приобрели определенную устойчивость к антибиотикам.

В работе, результаты которой были опубликованы в журнале *Chemistry A European Journal*, приняли участие сотрудники лаборатории новых син-

тетических методов и химической фармакологии доцент СПбГУ Д.Дарьин, ассистент СПбГУ О.Бакулина, а также студент СПбГУ А.Баных.

Следующим этапом работы станет проверка синтетических сидерофоров непосредственно в действии. Для этого университетские химики объединят усилия вместе со специалистами из Центра инфекционных заболеваний Гельмгольца и Ганноверского университета (Германия), со стороны которого к исследованию уже присоединилась А.Тутова — стажер в научной группе профессора М.Красавина.

Сидерофоры будут синтезировать непосредственно в СПбГУ, а проверять, как они взаимодействуют с антибиотиками, уже в Европе. Первые данные об эффективности работы синтетических сидерофоров ученые надеются получить уже в конце 2018 года.

В России выпущено пособие по системной реабилитации детей с ДЦП

В России вышло пособие по реабилитации детей с церебральным параличом. Книга предназначена в первую очередь для специалистов-практиков, которые работают с такими детьми и их семьями. Она также может быть полезной для родителей детей с ДЦП при выборе методов реабилитации и постановке задач для специалистов.

Авторы пособия — специалисты Центра реабилитации детей с ДЦП, совместного проекта православной службы «Милосердие» и Марфо-Мариинской обители. В работе над книгой также приняла участие известный в России физический терапевт Е.Клочкова.

«Мы обобщили весь опыт, который есть в реабилитации этих детей во всем мире и в передовых центрах у нас в России, и постарались максимально подробно расписать технологию обследования ребенка, которую мы проводим, с момента, когда ребенок приходит на реабилитацию, — говорит Е.Семенова, заведующая отделением реабилитации Центра, врач-невролог, реабилитолог и рефлексотерапевт. — В пособии объясняется, как выстроить индивидуальный план реабилитации ребенка исходя из его проблем, нарушений функций, ограничения активности и участия».

В пособии собрана актуальная информация о современных методах и подходах в реабилитации и абилитации детей ДЦП. На сегодня, по словам Е.Семеновой, в России отсутствуют системные рекомендации для начинающих специалистов в этой области.

«Надеемся, что они станут шире смотреть на этот процесс, не ограничиваться только процедурами в реабилитационном центре, а стараться вместе с семьей таким образом составить план дальнейшей жизни пациента, чтобы реабилитация продолжалась непрерывно, в течение всей жизни ребенка», — добавляет Семенова.

Пособие можно бесплатно скачать на сайте Синодального отдела по благотворительности Русской Православной Церкви, который осуществил издание книги.

Детский церебральный паралич — это группа заболеваний с обязательным поражением центральной нервной системы, дисфункцией двигательной и мышечной систем, а также нарушением координации движения и речи. По данным Департамента социальной защиты г. Москвы за 2015 год, только в Москве проживает более 7,3 тысяч детей с инвалидностью вследствие ДЦП. ДЦП невозможно вылечить, но можно улучшить качество жизни ребенка и научить жить с этим диагнозом.

Центр реабилитации детей с ДЦП «Милосердие» — это совместный проект Марфо-Мариинской обители и православной службы помощи «Милосердие». В Центре ежегодно проходят лечение более чем 300 детей от 1,5 до 18 лет с ДЦП и другими диагнозами, связанными с двигательными нарушениями. Православная служба помощи «Милосердие» ежегодно помогает десяткам тысяч нуждающихся: тяжелобольным детям и взрослым, сиротам, одиноким старикам и инвалидам, бездомным и ВИЧ-инфицированным.

Локальная интерферонотерапия у детей с врожденными расщелинами губы и неба на разных этапах хирургического лечения

М. Н. Митропанова, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ, Краснодар

Резюме. Лечение и реабилитация детей с врожденными расщелинами губы и неба, страдающих высокой степенью частоты повторными острыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов, являются сложнейшей задачей и не теряют своей актуальности. При проведении оценки иммунного статуса у детей с врожденными расщелинами губы и неба выявлены дефекты функционирования иммунной системы. Разработана программа локальной интерферонотерапии, при оценке эффективности которой доказана высокая клиничко-иммунологическая эффективность. Продemonстрировано снижение частоты повторных ОРВИ и значительное снижение частоты послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: врожденная расщелина губы и неба, комплексная реабилитация иммунокомпromетированные дети, клеточный и гуморальный иммунитет, иммуностропная терапия.

Abstract. Treatment and rehabilitation of children with cleft lip and palate, who suffered from acute recurrent viral and bacterial respiratory tract and ENT-organs infections is one of the most complicated tasks. The local therapy by interferon was used both before and after surgical treatment: lubrication of the nasal passages and oral mucosa were carried out during 40 days (10 days before and 30 days after surgical treatment). The priority in treating children with such diseases is given to the gradually increasing efficacy of rehabilitation and lowering post-operative complications and restoring the immune system functional activity.

Keywords: congenital cleft lip and palate, complex rehabilitation, immunocompromised children, cellular and humoral immunity, local interferonotherapy.

Проблема лечения и реабилитации детей с врожденными расщелинами губы и неба, страдающих высокой степенью частоты повторными острыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов, является сложнейшей задачей и не теряет своей актуальности. Клинический анализ состояния детей с врожденными расщелинами губы и неба, находившихся под нашим динамичным наблюдением, показал, что на протяжении двух и более лет дети переносили 8 и более эпизодов осложненных и неосложненных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в год с продолжительностью острого периода от 4 до 14 и более дней, что является клиническим индикатором иммунокомпromетированности [1–3]. Одним из приоритетных направлений

в лечении таких детей является задача повышения эффективности этапной реабилитации при одновременном снижении послеоперационных осложнений и восстановлении функциональной активности нарушенных звеньев иммунной системы.

Патология системы интерферонов (ИФН) врожденного или приобретенного происхождения весьма многообразна. Многочисленными исследованиями последних лет убедительно показано существование первичных и вторичных, приобретенных нарушений в системе ИФН, которые клинически проявляются нетипично протекающими вирусными и вирусно-бактериальными инфекциями. При этом развитие необычной клинической симптоматики следует за изменениями в системе ИФН, происходящими как на клеточном, так и на молекулярном уровнях. Наиболее широко в комплексе иммунореабилитационных мероприятий для иммунокомпromетированных детей с вирусными респираторными

и герпетическими инфекциями используется рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантами — Виферон®, что обусловлено универсальным противовирусным, антибактериальным и иммуномодулирующим характером его действия [4–7].

Следует отметить, что в случае развития повторных ОРВИ с успехом используется глюkozамуралдипептид (Ликопид) бактериальный иммуномодулятор, в состав которого входит полусинтетический аналог минимального биологически активного фрагмента клеточной стенки бактерий. В целом иммуномодуляторы бактериального происхождения имеют мультинаправленный механизм действия, который обусловлен стимуляцией фагоцитов, естественных клеток-киллеров (ЕКК) и повышением продукции интерферона, что позволяет назначать их также и при бактериальных осложнениях ОРВИ или при обострении хронических заболеваний ЛОР-органов. При этом показано, что бактериальные иммуномодуляторы потенцируют

Таблица 1

Частота встречаемости клинических признаков иммунодефицита с инфекционным синдромом в группах 1 и 2 детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба и эффективность проведенной локальной интерферонотерапии в группе 2

Клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом	Частота встречаемости (в процентах) в группе 1, не получавшей локальную терапию гелем Виферон®	Частота встречаемости (в процентах) в группе 2 до проведения локальной терапии гелем Виферон®	Достоверность различий между группами 1 и 2 p1 > 0,05 p2 < 0,001
Повторные ОРВИ от 12 и более раз в год	У 81,20 ± 5,6% пациентов	У 83,15 ± 4,8% пациентов	p < 0,001
ОРВИ, осложняющиеся частыми обострениями (до 10 и более в год):	80,12 ± 3,2%	84,17 ± 4,6%	p > 0,05
• хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита	72,32 ± 2,3%	75,15 ± 2,7%	p > 0,05
• количество курсов антибактериальной терапии, в т. ч. парентерально применялись цефалоспорины последнего поколения	8,96 ± 0,12	9,06 ± 0,12	p > 0,05

эффект антибиотиков при их одновременном использовании [8–12].

Целью настоящего исследования была оценка эффективности разработанной программы локальной интерферонотерапии, включенной в комплекс реабилитационных мероприятий, у иммунокомпromетированных детей с врожденными расщелинами губы и неба, на разных этапах хирургического лечения.

Материалы и методы исследования

Под нашим клиническим наблюдением находились дети (20 мальчиков и девочек) в возрасте от 1 до 3 лет с врожденной расщелиной губы и неба, имеющие клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом, которые составили группу 1.

В группу 2 вошли 30 детей с врожденной расщелиной губы и неба (после хейлопластики, до и после велоластики и/или уранопластики), имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом, находившихся на разных этапах хирургического лечения в отделении челюстно-лицевой хирургии детской Краевой клинической больницы г. Краснодара (ЧЛХ ДККБ). Всем детям этой группы проведено исследование состояния иммунной системы до и после применения локальной интерферонотерапии носо- и рото-глотки, в т. ч. и после проведения хирургического лечения.

Группу контроля составили 20 условно-здоровых детей обоего пола, соответствующего возраста.

Проведено тестирование состояния Т-клеточного (CD3⁺CD19⁺, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺), ЕКК — CD3⁺CD16⁺CD56⁺), определялся уровень сывороточных IgA-, IgG-, IgM-звеньев, по сравнению с группой контроля.

Исследование фагоцитарной функции нейтрофильных гранулоцитов (НГ) проводили в соответствии с методическими рекомендациями (Нестерова И. В. и др., 1992), тестировали содержание активно-фагоцитирующих нейтрофилов — относительное (% ФАН) и абсолютное количество (ФАН абс.); для характеристики объема захваченного бактериального материала (*Staphylococcus aureus*, штамм 209) определяли фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ); для оценки киллинговой активности и уровня переваривания определялся процент переваривания (% П), индекс переваривания (ИП). Активность микробицидных систем НГ, с оценкой их способности к реализации цитотоксического и цитолитического потенциала, тестировалась с использованием функциональных нагрузочных тестов в системе *in vitro*. В зависимости от уровня активности NADPH-оксидазы в спонтанном и стимулированном NBT-тесте (индукция *Staphylococcus aureus*, штамм 209) определялся средний цитохимический индекс — СЦИ, рассчитывался коэффициент мобилизации — КМ: % ФПКст(NBTст)/%ФПКсп(NBTсп.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, StatPlus 2009 с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна-Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) (Me [Q1; Q3]). Достоверность различия определяли при p < 0,05.

Результаты исследования

Группа детей 1 (20 мальчиков и девочек в возрасте от 1 до 3 лет с врожденной расщелиной губы и неба, имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом: повторные ОРВИ от 10 и более раз в год, осложняющиеся частыми обо-

стрениями (до 10 и более в год) хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита. Дети получали в год от 6 до 8 и более курсов антибактериальной терапии, в т. ч. парентерально применялись цефалоспорины последнего поколения. Проведение различных этапов хирургического лечения часто осложнялось нагноением и/или расхождением швов, длительными курсами антибактериальной терапии, длительным периодом пребывания в стационаре, затяжным периодом реабилитации.

Группа детей 2 (30 девочек и мальчиков в возрасте от 1 до 3 лет) с врожденной расщелиной губы и неба, имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом: повторные ОРВИ от 10 и более раз в год, осложняющиеся частыми обострениями (до 10 и более в год) хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита. Дети получали в год от 6 до 8 и более курсов антибактериальной терапии, в т. ч. парентерально применялись цефалоспорины последнего поколения.

Таким образом, в обеих исследуемых группах детей имели место клинические критерии иммунодефицита с инфекционным синдромом (табл. 1).

Оценка состояния иммунной системы у детей группы 2 с врожденной расщелиной губы и неба, находившихся на этапном лечении, показала наличие дефектов клеточного противовирусного иммунитета: выраженный дефицит клеток с цитотоксической активностью — CD3⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов и ЕКК. Кроме того, имело место отсутствие адекватного ответа на инфекци-

Таблица 2

Программа комплексного лечения на этапах хирургической реабилитации иммунокомпрометированных детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба

Группа детей	Антибактериальная терапия	Схема интерферонотерапии
2-я группа — дети в возрасте от 1 до 3 лет (после хейлопластики, до и после велоластики и/или уранопластики)	Группа цефалоспоринов: цефтриаксон (Лифаксон, Цефаксон, Азаран) и др. Доза препарата и длительность применения определялись возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологии и характером послеоперационных осложнений	Гель Виферон® локально: смазывание слизистой ротовой полости и носа 3–4 раза в день: - до хирургического лечения в течение 10 дней; - после хирургического лечения в течение 1 мес, начиная со вторых послеоперационных суток

онный воспалительный процесс со стороны IgM и IgG на фоне высокого уровня IgA и нарушения фагоцитарной и микробицидной функции НГ, проявляющихся дисбалансом поглотительной и киллинговой активности с нарушением микробицидной активности. Не исключено, что эти нарушения могут носить врожденный характер. Установленные дефекты функционирования иммунной системы (врожденные или приобретенные) обуславливают необходимость включения иммуностропной терапии на различных этапах хирургического лечения с целью увеличения эффективности реабилитации пациентов с расщелинами губы и неба, заключающейся в профилактике послеоперационных осложнений и повторных респираторных инфекций, возможности реставрации нарушений в иммунной системе [13–16].

Учитывая выявленные дефекты функционирования противовирусного иммунитета, наличие клинических критериев иммунодефицита с инфекционным синдромом и особенности клинического статуса пациентов, находившихся на разных этапах хирургического лечения врожденной расщелины губы и неба, нами разработана программа локальной интерферонотерапии с целью профилактики возникновения ОРВИ и снижения частоты возникновения бактериальных инфекций носо- и ротоглотки, а также частоты возникновения послеоперационных осложнений.

У детей группы 2 был использован локально рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ в сочетании с антиоксидантом (α -токоферола ацетат) — гель Виферон® — смазывание слизистой ротовой полости и носа 3–4 раза в день за 10 дней до хирургического лечения и в течение 1 месяца после хирургического лечения, начиная со вторых послеоперационных суток.

Общая продолжительность курса локальной интерферонотерапии до и после хирургического лечения составила 1 месяц и 10 дней (табл. 1).

Антибактериальная терапия назначалась эмпирически с учетом современных сведений о резистентности возбудителей к некоторым антибактериальным препаратам. В последующем проводилась коррекция антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования (посева микрофлоры полости рта, полости носа и носоглотки) и определения чувствительности к антибиотикам. Препаратами выбора были антибактериальные средства из группы цефалоспоринов: цефтриаксон (Лифаксон, Цефаксон, Азаран) и др. Доза препарата и длительность применения определялись возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером послеоперационных осложнений.

После проведения комплексного лечения с включением локальной интерферонотерапии рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$ — гелем Виферон® детей группы 2 с врожденной расщелиной губы и неба, находившихся на разных этапах хирургического лечения, установлены следующие изменения в состоянии клеточного и гуморального иммунитета. Так, после проведения локальной интерферонотерапии у детей группы 2 отмечена нормализация ранее повышенного общего количества лейкоцитов с 7×10^9 [6,35; 8,1] до 6×10^9 [5; 7,75] против $5,8 \times 10^9$ [5,39; 5,96] в контроле, абсолютного количества зрелых Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$) с $2,87 \times 10^9$ [2,4; 3,11] до $2,11 \times 10^9$ [1,57; 3,32] против $1,87 \times 10^9$ [1,7; 2,13] в контроле. Среди субпопуляций Т-лимфоцитов уменьшилось до уровня контроля абсолютное содержание $CD3^+CD4^+$ лимфоцитов (с $1,91 \times 10^9$ [1,58; 2,14] до $1,25 \times 10^9$ [0,95; 1,93] против $1,12 \times 10^9$ [0,94; 1,41] в контроле), что сгладило дисбаланс между клетками с хелперной и цитотоксической активностью — ИРИ 1,89 [1,5; 2,36] до лечения 1,77 [1,55; 1,93] после лечения против 1,47 [1,35; 1,73] в контроле. При имеющемся существенном дефиците относительного (в 2,2 раза)

и абсолютного (в 1,6 раза) количества $CD3^+CD16^+CD56^+$ — ЕКК, отвечающих за цитотоксические клеточные реакции, выявлена лишь тенденция к повышению их количества, однако восстановления этих клеток до показателей здоровых детей не произошло (ЕКК% с 4,75% [3,73; 6,53] до 6,75% [3,97; 8,93] против 10,3% [8,98; 15,58] в контроле и ЕКК абс. с $0,19 \times 10^9$ [0,17; 0,28] до $0,21 \times 10^9$ [0,1; 0,41] против $0,35 \times 10^9$ [0,2; 0,43] в контроле). Снизилось абсолютное количество $CD3^+CD19^+$ В-лимфоцитов с 1×10^9 [0,91; 1,15] до $0,79 \times 10^9$ [0,49; 1,2] против $0,51 \times 10^9$ [0,33; 0,68] в контроле, и при этом изменения в гуморальном иммунитете связаны со снижением уровня сывороточного IgA с 1,83 г/л [1,44; 1,84] до 1,33 г/л [1,1; 1,8] против уровня контроля 1,38 г/л [1,11; 1,68] и восстановлением сниженных уровней сывороточных IgM и IgG (табл. 2).

В результате проведенного лечения, включающего локальную терапию гелем Виферон®, увеличилось до контрольных значений как относительное и абсолютное количество циркулирующих НГ (НГ%, НГ абс.) с 28% [27; 33]; $1,96 \times 10^9$ [1,74; 2,15] до 35% [30; 38]; $2,1 \times 10^9$ [1,5; 2,95] против 40% [32; 42]; $2,43 \times 10^9$ [1,86; 2,48] в контроле, так и содержание активно фагоцитирующих НГ (% ФАН, ФАН абс. — с 42% [40; 48]; $0,9 \times 10^9$ [0,84; 0,96] до 54% [53; 58]; $1,13 \times 10^9$ [0,8; 1,71] против 58% [54; 68]; $1,44 \times 10^9$ [1,08; 1,58] в контроле соответственно). При этом и показатели поглощающей способности НГ (ФЧ, ФИ), и показатели, характеризующие переваривающую способность НГ, не изменялись по отношению к таким же показателям детей группы 1 до лечения и относительно здоровых детей. Выявленная до лечения напряженность NADPH-оксидазной микробицидной активности НГ в спонтанном NBT-тесте до лечения (СЦИсп — 0,32 [0,25; 0,4], %ФПКсп — 11 [8; 13]) несколько снизилась после лечения СЦИсп — 0,24 [0,14; 0,24], %ФПКсп — 5 [4,3; 7], но оставалась выше показателей здоровых детей (СЦИсп — 0,09 [0,05; 0,12], %ФПКсп — 2 [1; 3]) и при дополнительной антигенной нагрузке сохранялся адекватный ответ NADPH-оксидаз, что отразилось в тенденции к нормализации КМ (с 0,88 [0,88; 1,33] до 1,54 [1,67; 2,07] против 2,5 [1,5; 3,5] у здоровых детей соответствующей возрастной группы (рис.)).

Проведение комплексного лечения позволяет компенсировать нарушения, обусловленные как функциональной незрелостью иммунной системы, так и формированием различных дефектов

Таблица 3

Состояние иммунной системы у детей группы 2 с врожденными расщелинами губы и неба до и после проведения локальной интерферонотерапии

Показатели, характеризующие состояние иммунной системы	Контрольная группа Ме [Q1; Q3]		Группа 2 до лечения Ме [Q1; Q3]		Группа 2 после лечения Ме [Q1; Q3]	
	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.
L		5,8 [5,39; 5,96]		7 [6,35; 8,1]		6 [5; 7,75]
Лимфоциты	50 [43,25; 60,5]	2,9 [2,5; 3,21]	58 [54,5; 65]	4,16 [3,81; 4,5]	51 [48,2; 59]	3,06 [2,41; 4,57]
CD3 ⁺ CD19 ⁻	70,5 [61,03; 72,9]	1,87 [1,7; 2,13]	66,2 [64,85; 70,2]	2,87 [2,4; 3,11]	69 [65; 72,6]	2,11 [1,57; 3,32]
CD3 ⁺ CD4 ⁺	41 [39,95; 42,73]	1,12 [0,94; 1,41]	43,6 [41,9; 47,65]	91 [1,58; 2,14]	41 [39,5; 42,3]	1,25 [0,95; 1,93]
CD3 ⁺ CD8 ⁺	27,9 [25,93; 30,6]	0,73 [0,61; 0,8]	22,7 [20,75; 28,3]	1 [0,8; 1,09]	23,2 [20,5; 27,3]	0,71 [0,49; 1,25]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,47 [1,35; 1,73]		1,89 [1,5; 2,36]		1,77 [1,55; 1,93]	
CD3 ⁺ CD19 ⁺	17,2 [14,23; 19,88]	0,46 [0,33; 0,68]	24,7 [23,45; 25,15]	1,06 [0,91; 1,15]	23,7 [20,45; 26,15]	0,73 [0,49; 1,20]
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	10,3 [8,98; 15,58]	0,3 [0,2; 0,43]	4,75 [3,73; 6,53]	0,185 [0,17; 0,28]	6,75 [3,97; 8,93]	0,21 [0,10; 0,41]
IgA	1,32 [1,11; 1,68]		1,83 [1,44; 1,84]		1,33 [1,1; 1,8]	
IgM	1,32 [1,21; 1,41]		1,06 [0,91; 1,3]		1,16 [0,91; 1,3]	
IgG	12,12 [11,01; 13,89]		10,43 [10,35; 10,77]		10,27 [10; 10,77]	
НГ	40 [32; 42]	2,43 [1,86; 2,48]	28 [27; 33]	1,96 [1,74; 2,67]	35 [30; 38]	2,10 [1,50; 2,95]
ФАН	58 [54; 68]	1,44 [1,08; 1,58]	42 [40; 48]	0,9 [0,84; 0,96]	54 [53; 58]	1,13 [0,80; 1,71]
ФЧ	5 [4,2; 5,6]		4,2 [3,9; 4,4]		4,6 [4,23; 4,88]	
ФИ	2,5 [1,86; 3,84]		1,8 [1,7; 2,03]		2,4 [1,7; 2,5]	
%П	55,2 [53,51; 57,6]		51,6 [51,1; 55,1]		52,6 [52,1; 55,1]	
ИП	1,7 [1,3; 2,33]		1,1 [1,06; 1,2]		1,3 [1,26; 1,37]	
NBT-тест	%ФПК	СЦИ	%ФПК	СЦИ	%ФПК	СЦИ
Спонтанный	2 [1; 3]	0,09 [0,05; 0,12]	11 [8; 13]	0,32 [0,25; 0,4]	5 [4,3; 7]	0,24 [0,14; 0,24]
Стимулированный	5 [4; 7]	0,15 [0,07; 0,24]	11 [8; 15]	0,4 [0,28; 0,5]	6 [4; 6]	0,37 [0,29; 0,4]
КМ		2,5 [1,5; 3,5]		0,88 [0,88; 1,33]		1,54 [1,67; 2,07]

ввиду наличия частых респираторных инфекций на фоне врожденной расщелины губы и неба. Выявлены позитивные изменения изучаемых иммунологических показателей у детей группы 2 прежде всего со стороны Т-клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной функции НГ, что клинически сопровождалось отсутствием различных осложнений послеоперационного периода, в том числе сокращением респираторной заболеваемости (табл. 3).

Включение в комплексное лечение локальной интерферонотерапии гелем Виферон® продемонстрировало выраженный клинический эффект, выражающийся в снижении частоты ОРВИ в $75,18 \pm 2,335\%$ случаев, а также частоты обострений хронических очагов инфекции верхних дыхательных путей в $63,14 \pm 4,53\%$ случаев, уменьшении количества послеоперационных осложнений (нагноение швов, расхождение швов) у всех пациентов этой группы — 100,00% случаев, более быстром заживлении послеоперационной раны у всех пациентов, сокращении времени пребывания в стационаре на $25,34 \pm 0,98\%$ по сравнению с группой 1, не получа-

шей локальную терапию гелем Виферон® ($p < 0,001$), снижении длительности применения антибактериальных препаратов у $92,0 \pm 5,8\%$ детей по сравнению с группой 1 ($p < 0,001$), эффективность реабилитации возросла в 100% случаев (табл. 4). Кроме того, сокращение

в 2,5—3 раза частоты осложненных и неосложненных ОРВИ и их длительности позволило своевременно проводить этапную хирургическую реабилитацию, сократить в 1,3 раза количество койко-дней и длительность антибактериальной терапии во время оперативно-

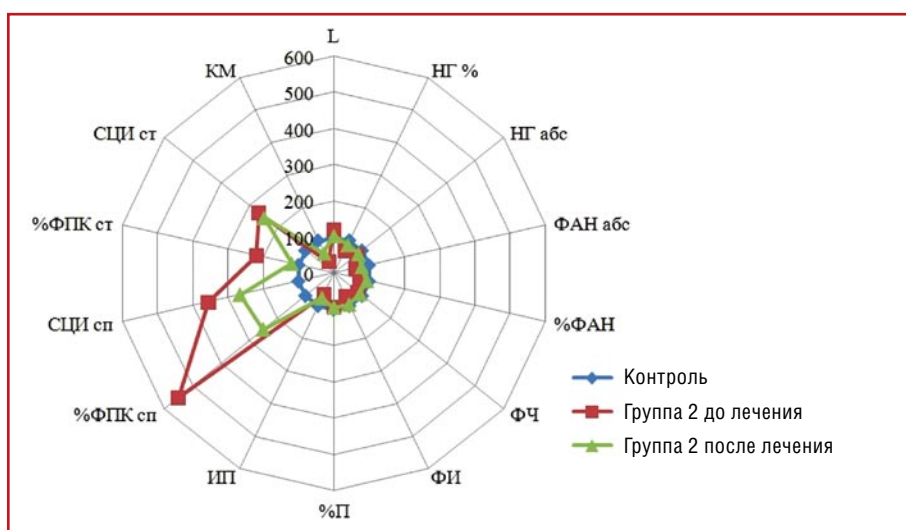


Рис. Показатели фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей группы 2 с врожденной расщелиной губы и неба на фоне комплексного лечения (процент от контроля)

Клиническая эффективность локальной терапии гелем Виферон® у детей группы 2, с врожденными расщелинами верхней губы и неба

Позитивные клинические эффекты локальной интерферонотерапии гелем Виферон®	Частота встречаемости в группе 2 после применения разработанной программы локальной терапии гелем Виферон®
Снижение частоты ОРВИ	В 75,18 ± 2,33% случаев
Уменьшение количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции	В 63,15 ± 4,53% случаев
Уменьшение количества послеоперационных осложнений (нагноение швов, расхождение швов)	В 100,00% случаев
Более быстрое заживление послеоперационной раны	В 100,00% случаев
Сокращение времени пребывания в стационаре (с 10–12 до 6–7 дней)	На 25,34 ± 0,98% по сравнению с группой 1 (p < 0,001)
Снижение длительности применения антибактериальных препаратов (в днях)	У 92 ± 5,8% детей по сравнению с группой 1 (p < 0,001)
Улучшение эффектов реабилитации	В 100% случаев

го лечения, а также профилировать развитие как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений.

Выводы

1. Анализ состояния иммунной системы при врожденной расщелине губы и неба у иммунокомпрометированных детей, находящихся на разных этапах реабилитации, позволил выявить различные нарушения, проявляющиеся дисбалансом противовирусного и противобактериального иммунитета: снижением ЕКК CD16⁺CD56⁺, снижением цитотоксических Т-лимфоцитов, неадекватным ответом со стороны IgG и IgM на фоне повышения уровня сывороточного IgA, дефектом фагоцитарной функции НГ, напряженностью микроцидной активности НГ.
2. Разработанная тактика локальной интерферонотерапии, проводимой с использованием геля Виферон®, позволила достичь умеренного позитивного модулирующего эффекта относительно всех звеньев иммунной системы.
3. Включение в комплексное лечение локальной интерферонотерапии гелем Виферон® продемонстрировало выраженный протективный клинический эффект, выражающийся в снижении частоты ОРВИ, уменьшении количества послеоперационных осложнений, сокращении времени пребывания в стационаре, снижении длительности применения антибактериальных препаратов, уменьшении количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции.
4. Позитивная клиническая эффективность локальной интерферонотерапии в процессе этапной реабилитации детей с врожденной расщелиной губы и неба позволяет, в первую очередь, своевременно оказать хирургическую помощь детям с данной патологией, избежать негативных клинических послед-

ствий на этапе восстановления после проведенного хирургического лечения и в то же время повысить резистентность к респираторным инфекциям. ■

Литература

1. Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B. Blocking of IL17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and IL-1 // *Am. J. Pathol.* 2005. Vol. 167. P. 141–149.
2. Marie-P.J. Osteoblasts and bone formation/Advances in organ biology: molecular and cellular biology of bone. Stamford, CT (USA): JAI Press, 1999. № 5 B. P. 401–427.
3. Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P. Dynamics of bone and cartilage metabolism. 2nd ed. Elsevier, San Diego, 2006. P. 919.
4. Нестерова И. В., Малиновская В. В., Тараканов В. А., Ковалева С. В. Интерферон- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. Capricorn Publishing Inc., 2004.
5. Захарова И. Н., Чебуркин А. В., Малиновская В. В. и др. Значение системы интерферонов в формировании иммунного ответа у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями // *Вопросы практической педиатрии.* 2009; 4 (6): 38–45.
6. Караулов А. В., Кокушков Д. В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей // *Детские инфекции.* 2007; 6 (4): 68–74.
7. Учайкин В. Ф. Информационное письмо. Усовершенствованный способ лечения острых респираторных вирусных инфекций, в том числе гриппа у детей, имеющих функциональные и морфофункциональные отклонения в состоянии здоровья (относящихся к II–IV группам здоровья). Информационное письмо. М., 2012.
8. Нестерова И. В., Клещенко Е. И., Ковалева С. В. и др. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей // *Российский аллергологический журнал.* 2011; 2: 86–93.
9. Савенкова М. С., Афанасьева А. А., Абрамова Н. А. Иммунотерапия: лечение и профилактика вирус-

ных инфекций у часто и длительно болеющих взрослых и детей // *Аллергология и иммунология.* 2012; 1 (1): 20–27.

10. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Колесникова Н. В. и др. Эффективность программы интерферон- и иммунотерапии у детей с ассоциированными повторными острыми вирусными респираторными, рецидивирующими герпесвирусными инфекциями и хроническими заболеваниями ЛОР-органов // *Российский аллергологический журнал.* 2013; 2 (2): 213–216.
11. Nesterova I. V., Kovaleva S. V., Kolesnikova N. V., Kleshchenko E. I., Shinkareva O. N., Chudilova G. A., Lomtadze L. V., Kokova L. N. Optimization of interferon- and immunotherapy in immunocompromised children with associated viral infections. In: *Allergy, asthma & immunopharmacology: from basic science to clinical management.* Medimond International Proceedings, 2013. P. 101–104.
12. Nesterova I., Kleshchenko E., Alekseeva O., Sepiashvili R. Y. Interferons and viruses: defense and attack. Interferon and immune-therapy in counter-defense against recurrent and latent viral and viral-bacterial infections In: *Allergy, asthma & immunology: from genes to clinical application.* Monduzzieditore. Medimond International Proceedings. 2011. P. 237–242.
13. Митропанова М. Н. Особенности функционирования иммунной системы у детей с врожденными расщелинами губы и неба на этапах хирургического лечения // *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2017, т. XVI, 2 (61), с. 79–83.
14. Нестерова И. В. Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как // *Лечащий Врач.* 2017. № 9. С. 66–76.
15. Нестерова И. В., Ковалева С. В., Клещенко Е. И., Чудилова Г. А., Ломтадзе Л. В., Шинкарева О. Н., Парфенов В. В., Кольцов В. Д. Оптимизация тактики интерферон- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями // *Педиатрия.* 2014. Т. 93, № 3. С. 66–72.
16. Marcus R., Feldman D., Nelson D. et al. *Fundamentals of osteoporosis.* 3rd ed., Vol. 1. Elsevier, San Diego, 2008. P. 1941.

ВИФЕРОН®

Бережная защита от вирусов



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

- ✓ Разрешен детям, начиная с первого дня жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон α -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата

реклама



P N000017/01*

P N001142/02

P N001142/01

для медицинских работников и фармацевтов



**Блокирует
размножение
вируса**



**Защищает
здоровые клетки
от заражения**



**Восстанавливает
баланс иммунной
системы**

комплексный противовирусный иммуномодулирующий препарат

* ВИФЕРОН® Мазь — детям с 1 года

ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



ферон

(499) 193 30 60

viferon.su

Лечение маститов у девочек-подростков

Е. В. Сибирская*, ¹, доктор медицинских наук

Л. В. Адамян*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

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

Е. А. Богданова*, доктор медицинских наук, профессор

И. Н. Сорокина*, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

** ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Резюме. Рассмотрены подходы к терапии нелактационного мастита у девочек-подростков. Описана клиническая картина, методы обследования пациенток и лечение серозного и гнойного мастита.

Ключевые слова: девочки-подростки, нелактационный мастит, серозный мастит, гнойный мастит.

Abstract. Approaches to the therapy of non-lactation mastitis in adolescent girls were considered. Clinical picture, methods of patient examination were described, as well as treatment of serous and purulent mastitis.

Keywords: adolescent girls, non-lactation mastitis, serous mastitis, purulent mastitis.

В структуре гнойно-воспалительных заболеваний молочных желез (МЖ) доля нелактационного мастита (НМ) колеблется в пределах 5–45% и не имеет тенденции к снижению. НМ принято называть воспаление в МЖ вне периода родов и лактации. Клиника, диагностика и лечение лактационных маститов у взрослых хорошо освещены в литературе, тогда как практически не определена тактика ведения пациенток пубертатного возраста с маститом. Нелактационные маститы являются сложной диагностической проблемой, обусловленной стертой клинической картиной, полиморфным течением, требующим применения дополнительных методов диагностики. У большинства пациенток с НМ клинически определяется только пальпируемое образование в МЖ, зачастую без признаков воспаления, что требует дифференциальной диагностики с другими заболеваниями МЖ [1–7].

До настоящего времени не существует единых взглядов на этиологию и патогенез заболевания, поэтому нет и единой классификации НМ. Существующие классификации основываются либо на клинических данных, либо на данных гистологических исследований. Отсутствуют диагностические критерии различных форм НМ и, как следствие, единые подходы к лечению.

Лечение маститов у девочек-подростков нередко осуществляется

без учета особенностей динамики гормонального статуса, как правило, ведущими методами являются агрессивные хирургические способы вскрытия образований в МЖ [8–13].

Также остается актуальным вопрос, являются ли маститы у девочек-подростков только следствием воздействия на МЖ инфекционного фактора или мастит сочетается с проявлениями каких-либо изменений в других органах репродуктивной системы.

Нами обследовано 106 девочек с заболеваниями МЖ, находившихся на лечении в гинекологическом отделении Морозовской детской городской клинической больницы за последние 5 лет. Из них у 100 был диагностирован НМ.

Все девочки с маститом поступали в экстренном порядке, 7 из них поступили повторно, после ранее проведенного лечения в хирургических отделениях детских больниц города Москвы, трое из них переведены из хирургического отделения в отделение гинекологии Морозовской детской городской клинической больницы.

При поступлении все девочки жаловались на боли в одной МЖ, появление покраснения кожи над МЖ, во многих случаях наличие уплотнения в МЖ и увеличение размеров больной МЖ. У пяти девочек была выявлена галакторея. Всем больным был поставлен диагноз НМ.

По характеру мастита мы разделили пациенток на две группы: с серозным (диффузным) маститом — 16 девочек (16%) и с гнойным маститом (абсцедирующим) — 84 девочки (84%).

При анализе темпов и характера полового развития девочки с маститами были разделены на две подгруппы: младшая — до 13 лет и старшая — 14–17 лет. Средний возраст девочек с серозным маститом составил $13,4 \pm 0,5$ года. Средний возраст девочек с гнойным маститом составил $13,2 \pm 0,2$ года.

При изучении семейного анамнеза выявлено, что 12,3% матерей, бабушек и других родственников имели патологию МЖ, чаще всего это была кистозно-фиброзная мастопатия. У 16% матерей были выявлены различные нарушения менструального цикла, в большинстве случаев по типу нерегулярных менструаций.

Ветряной оспой болело 42% больных, причем 6% больных это заболевание перенесли примерно за 1 месяц до появления мастита. Корь, краснуха, скарлатина отмечались нами как крайне редкие заболевания.

Состояние репродуктивной системы девочек с маститами

Рост и развитие МЖ у этих больных начинался с 8–9 лет, менструальная функция в среднем началась в 12–13 лет. Средний возраст менархе у девочек составил $12,2 \pm 0,3$ года.

При анализе менструальной функции мы установили, что у 27 больных менструальной функции еще не было, что составляет 27% от общего числа больных.

Менструальный цикл установился лишь у половины больных. У большинства девочек он составил 24–28 дней, у некоторых до 38–40 дней, кровянистые выделения продолжаются от 3 до 7 дней, у большинства умеренные или скудные,

¹ Контактная информация:
elsibirskaya@yandex.ru

Таблица

Половое развитие девочек по шкале Tanner

Балл	Ma					Pb				Ax				Mens		
	0	1	2	2-3	3	0	1	2	3	0	1	2	3	Физическая аменорея	Нерегулярные	Регулярные
НСМ	—	—	8	—	6	—	4	5	5	6	8	—	—	4	5	7
НГМ	—	7	16	4	23	2	5	17	26	5	16	33	6	23	18	43
Всего, человек	0	7	24	4	29	2	9	22	31	11	24	33	6	27	23	50

у 8% пациенток в анамнезе маточные кровотечения в пубертатном периоде (МКПП), у одной девочки МКПП диагностировано на момент поступления по поводу НМ. У 23 больных менструации были нерегулярными.

При поступлении больных в отделение выявлено, что половое развитие соответствовало возрасту у 91 больной. У всех девочек развитие вторичных половых признаков оценивалось по шкале Tanner (табл.) [3, 5].

Изучение полового развития девочек показало, что МЖ начали развиваться своевременно у 93% девочек. У большинства больных степень развития МЖ была 2 или 3. 1-я степень развития наблюдалась у 7 девочек от 8 до 11 лет; 2-я степень развития наблюдалась у 24 девочек от 11 до 14 лет; степень развития 2–3 определена у четырех девочек 14 лет; 3-я степень развития наблюдалась у 29 пациенток, на основании чего можно сделать вывод о том, что НМ развивается в формирующейся МЖ, в периоде ее бурного роста и развития.

У 23 менструирующих девочек мастит появился в предполагаемую I фазу цикла, у 30 за 1–12 дней до менструации, у 23 девочек менструации были нерегулярными, так что определить фазу цикла было невозможно.

Клиника мастита

Все девочки, имеющие мастит, как серозный, так и гнойный, жаловались на боль в одной МЖ, двое — в обеих, возникшую от 1 до 5 дней до поступления в клинику. Интенсивность боли описывают в диапазоне от умеренной до очень сильной. При осмотре МЖ отмечалась отечность больной МЖ, локальная гиперемия кожи в периареолярной области, чаще всего с латеральной стороны железы, размером от 4 до 12 см, гипертермия кожи и болезненность МЖ при пальпации. Пораженная МЖ больше в размере, чем здоровая, и имеет несвойственную ей форму за счет патологического инфильтрата, размеры которого колебались от 3 до 10 см в диаметре. В центре инфильтрата у 84% больных определялась область размягчения (абсцесс). У 11% отмечалось

увеличение и болезненность при пальпации подмышечных, реже (у 3%) — шейных лимфатических узлов. На коже МЖ у 9% девочек отмечались следы от сдавления металлическими вставками бюстгалтера. Выделения из соска (гнойные или сукровичные) наблюдались у 5% больных. Субфебрилитет отмечался у 34% больных, температура тела колебалась от 37,2 до 38,0 °С.

Преобладали гнойные (абсцедирующие) формы мастита. Из 100 больных от 8 до 17 лет 11 месяцев 28 дней у 16 больных наблюдался серозный мастит, у 84 — гнойный.

Данные ультразвукового исследования МЖ у девочек с маститами

Неоднократное УЗИ проводилось: первое — при поступлении, второе — в момент проведения пункции, третье — перед выпиской. Метод лишен лучевой опасности и позволяет проводить многократные исследования.

При проведении УЗИ МЖ у девочек с маститами, как правило, обнаруживается дилатация протоков в больной МЖ, нередко и в здоровой, больших или меньших размеров, одно или несколько анэхогенных образований, обычно расположенных в параареолярной области. Наличие анэхогенного образования характерно для дилатации протоков МЖ [2, 14–16].

При возникновении нагноительного процесса на фоне диффузно измененных тканей определяется гипоехогенная зона и гиперэхогенные участки капсулы абсцесса (зоны гнойного расплавления) и гиперэхогенных зон (участки детрита) [2, 14, 15]. Содержимое воспалительного образования может быть однородным или содержать различные эхонеоднородные включения. К моменту завершения формирования абсцесса четко видна гиперэхогенная капсула.

При проведении УЗИ девочкам с гнойным маститом гиперэхогенное образование с анэхогенными участками в правой МЖ было выявлено у 50% девочек, в левой — у 48% и у 2% — двухсторонний мастит. У 83% девочек обнаружено одно

образование, у 17% от одного до трех, что классифицировалось как многополостной мастит. У 94% больных патологический очаг был обнаружен в верхнем или нижнем латеральном сегменте, у 6% девочек — в медиальном сегменте, как правило, все патологическое образование располагалось пара- и субареолярно (рис.).

Наружные половые органы у всех девочек были развиты правильно, по женскому типу. Лобковое оволосение (по шкале Tanner) соответствовало 1-й ст. у 27% девочек, 2-й ст. — у 32%, 3-й ст. — 23%, отсутствовало у 18% больных. При двуручном ректоабдоминальном исследовании пальпировалась матка, по размерам соответствующая пубертатному возрасту, плотная у 84%, мягковатой консистенции у 16% девочек, менструирующих во время обследования, подвижная, безболезненная. Области расположения яичников при пальпации безболезненные у всех, у трех отмечались несколько увеличенные яичники.

Результаты исследования половых гормонов девочек с маститами

Исследование секреции гормонов проводилось 37 девочкам, из них 28 больных были с гнойным маститом и 9 — с серозным. У больных с гнойным маститом секреция гормонов рассматривалась в двух возрастных группах: МВГ и СВГ.

У девочек с маститом секреция лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона в обеих группах была несколько выше возрастных показателей. Секреция пролактина была высокой (выше 20 нг/л) почти у половины больных (48,6%). Секреция эстрадиола в обеих группах была несколько ниже возрастной нормы у большинства девочек и лишь у двух девочек в группе серозных маститов достигла 220,0 и 417,46 пмоль/мл, что указывало на наличие у них овуляторного пика эстрогенов в цикле обследования. Особенно низкой оказалась секреция прогестерона, составляя в среднем $0,7 \pm 0,1$ нг/мл и $1,7 \pm 0,5$ соответственно в МВГ и в СВГ. Лишь у четырех (10,8%)



Рис. Ультразвуковая картина многополостного мастита у пациентки 14 лет

девочек было выявлено повышение прогестерона до 4,48, 5,29, 10,63 и 12,67 нг/мл, что указывало на наличие у двух больных неполноценного желтого тела и у двух больных нормально функционирующего желтого тела.

Таким образом, содержание гормонов в плазме крови с учетом возраста больных, своевременное появление вторичных половых признаков у них и достаточное развитие МЖ, несмотря на то, что менструальная функция появилась еще не у всех, позволяет утверждать, что заболевшие маститом девочки находились в периоде становления менструальной функции.

Мы полагаем, что дилатация протоков МЖ может быть связана с влиянием избытка пролактина, который отмечен у 48,6% больных. По-видимому, пролактин способствует и расширению протоков и появлению в них секрета даже в пубертатном возрасте. Можно полагать, что сочетание сниженного уровня эстрогенов и прогестерона и повышение секреции пролактина стимулирует секреторную функцию МЖ, то есть лактацию [4, 8, 17–22]. Подобная гормональная ситуация по данным М.А.Тарасовой и К.А.Шаповаловой (2011) наблюдается в раннем послеродовом периоде в начале лактации [19]. У девочек при отсутствии оттока происходит расширение протоков и застой отделяемого, которое может инфицироваться микроорганизмами, населяющими кожу или поступающими из очагов хронической инфекции, вызы-

вая мастит. Следовательно, такой мастит, по существу, также является лактационным, и его следует и логичнее называть пубертатным (подростковым) маститом, а не нелактационным.

Лечение серозного мастита

Анализируя различные методы терапии девочек с маститами и учитывая собственный опыт, мы разработали алгоритм лечения маститов у девочек. В лечении больных с серозной формой мастита мы отдавали предпочтение консервативному методу [2, 4, 23–25].

Лечение серозных форм мастита начинали с применения поднимающих МЖ мажевых или полуспиртовых повязок, незамедлительного назначения антибактериальных средств преимущественно цефалоспоринов и препаратов пенициллинового ряда II–III поколения и нестероидных противовоспалительных средств.

Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии позволяет повысить эффективность действия антибактериальных средств, уменьшить сроки лечения (пребывания в стационаре), способствовать восстановлению показателей иммунитета, в 2 раза быстрее купировать клинические проявления заболевания.

Такая терапия позволяла избежать прогрессирования воспаления и перехода серозной формы в гнойную.

Больным рекомендовали наблюдение у врача акушера-гинеколога и детского эндокринолога.

Лечение гнойного мастита

Анализ данных лечения показал, что ранее девочки с гнойным маститом лечились в детских хирургических отделениях [1–5, 11, 24], где нередко методом лечения было оперативное рассечение МЖ и секторальная резекция ее. В гинекологическом отделении Морозовской ДГКБ основным методом лечения гнойного мастита стала пункция абсцесса толстой иглой, через которую эвакуировали содержимое абсцесса для последующего бактериологического исследования. Пункция проводилась в асептических условиях малой операционной, как правило, под местной анестезией (лидокаином), иглой диаметром 18–22 мм с канюлей под контролем УЗ-навигации. После эвакуации содержимого абсцесса, его полость промывали антибактериальным препаратом, вводили через иглу антибиотика объемом до 2–3 мл и оставляли сосудистый катетер. Накладывали асептическую, полуспиртовую или мажевую поднимающую МЖ повязку и в дальнейшем проводили ежедневный визуальный контроль состояния МЖ, при необходимости проводили повторное УЗИ молочных желез. При сохранении абсцесса его вновь пунктировали. Вопрос о выписке больной решался только после исчезновения абсцесса, по данным пальпации и подтвержденном рассасывании абсцесса по данным УЗИ молочных желез.

96% гнойных образований пунктировались под контролем УЗ-навигации. Четыре пациентки поступили по дежурству в экстренном порядке, и им была проведена пункция без ультразвукового контроля. У трех из этих четырех девочек в течение 3–5 дней после пункционного лечения отсутствовала положительная динамика уменьшения гетерогенного образования, в связи с чем пришлось прибегнуть к повторной пункции, что свидетельствует о целесообразности проведения УЗ-навигации во всех случаях пункционного лечения гнойных образований МЖ.

За пятилетнее наблюдение нам пришлось прибегнуть к хирургическому методу вскрытия гнойного образования лишь дважды, который также привел к полному выздоровлению пациенток. У всех девочек проводимая терапия привела к выздоровлению, подтвержденному при динамическом УЗИ молочных желез.

Как показали наблюдения, толстоигольный пункционно-аспирационный метод оказался наиболее оптимальным для лечения гнойных маститов у девочек, так как он отвечает главным требованиям при лечении больных в детской гинекологии —

эффективность используемого метода, безопасность в применении, минимальная травматизация еще растущей МЖ, а также вышеуказанный метод позволяют сохранить анатомию и функцию МЖ и добиться полного выздоровления, которое мы наблюдали у 98% девочек. ■

Литература

1. Абаев Ю. К., Найчук И. И. Маститы в детском возрасте // Педиатрия. 2006. № 1. С. 53–57.
2. Адамян Л. В., Богданова Е. А., Сибирская Е. В., Сорокина И. Н. Маститы у девочек и девушек (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2012. Т. 18, № 5. С. 27–32.
3. Богданова Е. А. Практическая гинекология молодых. М., 2011. С. 202–211.
4. Коколина В. Ф., Рассказова-Галаткина М. В. Нелактационный мастит у девочек-подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2007. № 3. С. 67–73.
5. Окулов А. Б., Адамян Л. В., Бровин Д. Н., Богданова Е. А. Молочные железы и их заболевания у детей. М.: МИА, 2010. С. 65–70.
6. Проклова Л. В. Пункционное лечение абсцедирующих нелактационных маститов у девочек пубертатного возраста. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2009.
7. Di Vasta A. D., Weldon C., Labow B. I. The breast: Examination and lesions. In: Emans, Laufer, Goldstein's Pediatric & Adolescent Gynecology, 6 th, Emans SJ, Laufer MR. (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2012. P. 405.
8. Адамян Л. В., Богданова Е. А., Сибирская Е. В., Сорокина И. Н. Развитие молочных желез у девочек (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2012. Т. 18, № 6. С. 20–23.
9. Гуркин Ю. А. Детская и подростковая гинекология. М.: МИА, 2009. С. 489–499.
10. Пирвелиев В. В. Отдаленные результаты лечения нелактационного мастита в подростковом и юношеском возрасте. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2007. 18 с.
11. Соколов В. Н. Нелактационный мастит у девочек-подростков // Конспект врача. 2008, № 9.
12. Berna-Serna J. D., Madriqual M., Bema-Serna J. D. Percutaneous management of breast abscesses. An experience of 39 cases // Ultrasound. Med. Biol. 2004. Vol. 30, № 1. P. 1–6.
13. Stricker T., Navratil F., Forster L. et al. Nonpuerperal mastitis in adolescents // J. Pediatr. 2006. Vol. 148 (2). P. 278–281.
14. Заболотская Н. В., Заболотский В. С. Ультразвуковая маммография (учебный атлас). М.: 2005.
15. Пыков М. И., Ватолина К. В. Детская ультразвуковая диагностика. М.: Видар-М, 2001. С. 549–553.
16. Giorfrè Florio M. A., Famà F., Buccheri G. et al. Non-lactational mastitis: our experience // Ann. Ital. Chir. 2006. Vol. 77, № 2. P. 127–130.
17. Андреева Е. Н. и соавт. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекологическая эндокринология. 2012, т. 14, № 1.
18. Корейба К. А., Измайлов А. Г. К вопросу этиологии нелактационного гнойного мастита // Мед. журн. 2003. № 4. С. 229–230.
19. Тарасова М. А., Шаповалова К. А. Физиология лактации, фертильность и контрацепция после родов // Гинекология. 2011, т. 13, № 4. С. 66–69.
20. Elagili F. et al. Aspiration of breast abscess under ultrasound guidance: outcome obtained and factors affecting success // Asian. J. Surg. 2007. Vol. 30, № 1. P. 40–44.
21. Fenton Suzanne E., Beck Lydia M., Borde Aditi R., Rayner Jennifer L. Developmental Exposure to Environmental Endocrine Disruptors and Adverse Effects on Mammary Gland Development. Endocrine Disruptors and Puberty, 2012. P. 201–225.
22. Russo J., Russo I. H. Development of the human breast // Maturitas. 2004. 49, 2, 15.
23. Башмакова Н. В. Оценка клинической эффективности препарата «Мастодинон» в комплексной терапии нарушений менструального цикла у подростков // Научно-практический журнал «Медицинская кафедра». 2003. Т. 3, № 7. С. 90–97.
24. Любимов М. В. Нелактационный мастит в подростковом и юношеском возрасте (особенности клиники, диагностики и лечения). Дис. ... канд. мед. наук. 2002. 84 с.
25. Pearlman M. D., Griffin J. L. Benign breast disease // Obstet Gynecol. 2010 Sep; 116 (3): 747–758.

XIV

www.veinconference.paininfo.ru

Конгресс-парк гостиницы
«Рэдиссон Ройал Москва»
Кутузовский пр-т, 2/1, стр. 6



Реклама 16+

Вейновские чтения

14-я ежегодная конференция
посвященная памяти
академика А. М. Вейна

8–10 февраля 2018

Эффективность различных сочетаний кисломолочной и пресной адаптированных смесей у младенцев первого полугодия жизни на искусственном вскармливании

Т. Н. Елкина, доктор медицинских наук, профессор

Е. А. Суровикина¹, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. Детские молочные смеси с пробиотиками оказывают важное влияние на формирование кишечного микробиоценоза детей, лишенных возможности получать грудное материнское молоко. Особенного внимания заслуживают кисломолочные детские формулы, которые в процессе ферментации приобретают уникальные свойства, позволяющие назначать их с лечебной и профилактической целью, в том числе для купирования функциональных расстройств пищеварения.

Ключевые слова: дети, вскармливание, кисломолочная смесь, пробиотики.

Abstract. Infant formula with probiotics has an important influence on the formation of the intestinal microbiocenosis in children deprived of breast milk. Special attention should be given to baby milk formula, which in the process of milk fermentation, gets unique properties which allows to prescribe them with therapeutic and preventive purposes, including for relief of functional disorders of the digestive system.

Keywords: children, nutrition, fermented milk mix, probiotics.

Значимость грудного вскармливания для здоровья ребенка первого года жизни не вызывает сомнений. Грудное материнское молоко содержит уникальные компоненты, которые обеспечивают не только нормальный рост и развитие малыша, но и влияют на становление местного и гуморального звеньев иммунитета, осуществляют профилактику «метаболического стресса», атопии, ожирения, заболеваний органов пищеварения и др. Во многом это связано с реализацией бифидогенного действия компонентов грудного молока, в том числе с влиянием на микробный пейзаж кишечника. При нарушениях микроэкологии нижних отделов пищеварительного тракта, дефиците бифидофлоры и лактобактерий, беспрепятственном заселении кишечника условно-патогенными и патогенными микроорганизмами возникают предпосылки для снижения общей резистентности организма, нарушается резорбция и усвоение питательных

веществ, появляются клинические признаки различных функциональных нарушений пищеварения, таких как запоры, кишечные колики, метеоризм и др. Частота данных симптомов у детей первых месяцев жизни на искусственном вскармливании достаточно высока и достигает 30–70% [1–4]. Одним из способов нормализации и поддержания кишечной микробиоты ребенка первого года жизни, лишенного возможности получать грудное молоко, является введение в рацион продуктов, обладающих бифидогенными свойствами [5]. Особого внимания заслуживает использование кисломолочных продуктов, которые помимо пробиотической активности благоприятно влияют на состояние здоровья. Согласно Техническому регламенту Таможенного Союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС-033–2013) [6], кисломолочный продукт — молочный продукт или молочный составной продукт, который произведен способом, приводящим к снижению показателя активной кислотности (рН), повышению показателя кислотности и коагуляции молочного белка, сквашивания молока, и (или) молочных продук-

тов, и (или) их смесей с немолочными компонентами, которые вводятся не в целях замены составных частей молока (до или после сквашивания), или без добавления указанных компонентов с использованием заквасочных микроорганизмов и содержат живые заквасочные микроорганизмы в количестве, установленном в Приложении № 1 к настоящему Техническому регламенту (для продуктов, обогащенных бифидобактериями и другими пробиотическими микроорганизмами, бифидобактерий и (или) других пробиотических микроорганизмов — не менее 1×10^6 КОЕ/см³ (г)). В процессе ферментации происходит изменение состава и кисломолочные продукты приобретают уникальные свойства: накапливаются бактерицидные вещества и увеличивается количество некоторых витаминов — например, фолиевой кислоты и ниацина; происходит частичный протеолиз белка, появляются пептиды с антимикробной активностью, несколько снижается аллергенный потенциал белка. Важными биохимическими процессами являются гидролиз жиров и сбраживание лактозы. Лактоза превращается в молочную кислоту, в метаболизме которой

¹ Контактная информация:
ekaterina.svk@rambler.ru

ключевую роль играет β -галактидаза, содержащаяся в микробных клетках, от выбора которых зависит ее активность. Многофакторное влияние кисломолочных продуктов на различные аспекты здоровья ребенка зависит от деятельности введенных в состав продукта штаммов микроорганизмов и образующихся в процессе ферментации их метаболитов. Уникальные свойства кисломолочных продуктов обуславливают широкие показания для их использования в питании детей, лишенных возможности получать грудное материнское молоко, как с целью профилактики, так и диетокоррекции различных патологических состояний: дисфункции желудочно-кишечного тракта (запоры, диареи, неустойчивый стул), нарушенный микробиома кишечника, снижения аппетита, при пищевой аллергии с учетом индивидуальной переносимости в период расширения рациона, ослабленным и часто болеющим детям, в периоде реконвалесценции инфекционных заболеваний, при легких формах лактазной недостаточности и др. Для профилактики: функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, нарушений микробиома кишечника, алиментарнозависимых заболеваний; в период введения прикорма, после терапии антибиотиками, в случае повышенного риска развития кишечных инфекций и пр. [7, 8].

В России имеется успешный опыт использования адаптированных кисломолочных смесей различных производителей. Данные продукты относятся к одной группе, однако имеют значительные различия в составе, относящиеся в том числе к pH и содержанию пробиотических штаммов (табл. 1). Особого внимания заслуживает молочная формула Нутрилак Premium Кисломолочный, произведенная российской компанией «Инфаприм» (Infaprim), — это адаптированная универсальная кисломолочная смесь, полученная путем ферментации основными штаммами молочнокислых бактерий (*L. acidophilus*, *S. thermophilus*), в состав которой введены *B. lactis*, BB-12. *B. lactis* (BB-12) являются представителями микробиома кишечника здорового ребенка, содержатся в грудном материнском молоке и являются наиболее изученными и безопасными в качестве пробиотика микроорганизмами [9, 10]. Смесь Нутрилак Premium Кисломолочный предназначена для вскармливания

Основные виды адаптированных кисломолочных продуктов

Таблица 1

Название	Производитель	pH	Используемые микроорганизмы
Нутрилак Premium Кисломолочный	«Инфаприм», Россия	5,6–5,7	<i>S. thermophilus</i> (10^2 КОЕ/г), <i>B. lactis</i> BB-12 (не менее 10^6 КОЕ/г)
Nutrilon KM 1, 2	Nutricia, Голландия	6,4	<i>S. thermophilus</i> , <i>B. breve</i> 50 (не менее 10^2 КОЕ/г)
Малютка KM 0-12	Nutricia, Россия	6,4	<i>S. thermophilus</i> , <i>B. breve</i> 50 (не менее 10^2 КОЕ/г)
NAN KM 1, 2, 3	Nestle, Швейцария	4,5–5	<i>S. thermophilus</i> , <i>B. lactis</i> (10^6 КОЕ/г)

детей первого года жизни и нормализации кишечного микробиома.

До сих пор нет единого мнения по поводу удельного веса кисломолочных адаптированных смесей в суточном объеме питания детей первого года жизни. Накоплен опыт использования данных продуктов в полном суточном объеме. Продемонстрировано, что рост и метаболизм детей, которые получали полный объем питания адаптированной кисломолочной формулой, не были затронуты методом подкисления молока. При оценке риска развития метаболического ацидоза на фоне вскармливания кисломолочной адаптированной смесью показаны абсолютно нормальные показатели кислотно-основного состояния у этих детей [11, 12]. Еще одно исследование, в котором дети первого полугодия жизни получали полный объем питания кисломолочной адаптированной смесью, показало ее удовлетворительную переносимость и хорошее усвоение, уменьшение частоты и симптомов функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта на фоне проводимой диетотерапии [13]. Однако, согласно отечественным рекомендациям, изложенным в Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2011 г.) [14], адаптированные кисломолочные смеси могут вводиться в питание детей наряду с пресными молочными формулами с первых недель жизни. При этом возможно комбинировать их в соотношении 2:1–1:1, особенно при нарушениях процессов пищеварения и риске развития алиментарно-зависимых заболеваний.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности различных сочетаний пресной и кисломолочной адаптированных смесей в коррекции функциональных расстройств пищеварения у младенцев первого полугодия жизни на искусственном вскармливании.

Материалы и методы исследования

Проведено сравнение эффективности различных схем применения детских молочных смесей Нутрилак Premium Кисломолочный, и Нутрилак Premium 1 («Инфаприм», Россия). Нутрилак Premium 1 — адаптированная начальная сывороткопреобладающая пресная молочная смесь, предназначенная для вскармливания здоровых детей первого полугодия жизни. Состав: сухая деминерализованная молочная сыворотка, растительные масла (подсолнечное высокоолеиновое, соевое, кокосовое), сухое обезжиренное молоко, молочный жир, галактоолигосахариды, мальтодекстрин, рыбный жир (источник докозагексаеновой кислоты), масло Mortierella Alpina (источник арахидоновой кислоты), минеральные вещества (карбонат кальция, цитрат калия, хлорид калия, хлорид магния, хлорид натрия, фосфат кальция, сульфат железа, сульфат цинка, сульфат меди, йодид калия, хлорид марганца, селенит натрия), витамины (аскорбиновая кислота, токоферол ацетат, никотинамид, пантотеновая кислота, рибофлавин, ретинол ацетат, пиридоксин гидрохлорид, тиамин гидрохлорид, фолиевая кислота, филлохинон, d-биотин, холекальциферол, цианокобаламин), эмульгатор (лецитин), таурин, инозит, нуклеотиды (цитидин-5'-монофосфорная кислота, уридин-5'-монофосфат динатриевая соль, аденозин-5'-монофосфорная кислота, гуанозин-5'-монофосфат динатриевая соль, инозин-5'-монофосфат динатриевая соль), L-карнитин, антиокислитель (аскорбилпальмитат), лютеин.

Нутрилак Premium Кисломолочный — адаптированная универсальная кисломолочная смесь, полученная путем ферментации основными штаммами молочнокислых бактерий (*L. acidophilus*, *S. thermophilus*), в состав которой введены *B. lactis*, предназначенная для вскармливания детей первого года

Таблица 2

Функциональные расстройства пищеварения в начале исследования, %

Группа/признак	Функциональные запоры	Кишечные колики	Метеоризм	Срыгивания (минимальные)
Группа 1 (n = 20)	100%	80%	60%	15%
Группа 2 (n = 20)	100%	60%	45%	0%

Таблица 3

Прибавка массы и длины тела за период наблюдения

Группа	Прибавка массы тела, г	Прибавка массы тела, среднее значение, г	p	Прибавка длины тела, см	Прибавка длины тела, среднее значение, см	p
Группа 1	640–950	770 ± 94,9	0,41	2–3	2,7 ± 0,4	0,53
Группа 2	710–880	794 ± 68,1		2–3	2,6 ± 0,48	

жизни и нормализации микробиома кишечника. Количество бифидобактерий не менее 1×10^6 КОЕ/г, количество молочнокислых микроорганизмов не менее 1×10^2 КОЕ/г. Состав смеси: сухая деминерализованная молочная сыворотка, сухое обезжиренное молоко, растительные масла (подсолнечное высокоолеиновое, соевое, кокосовое), мальтодекстрин, молочный жир, рыбный жир (источник докозагексаеновой кислоты), минеральные вещества (карбонат кальция, хлорид калия, хлорид натрия, хлорид магния, цитрат калия, сульфат железа, сульфат цинка, сульфат меди, хлорид марганца, йодид калия, селенит натрия), витамины (аскорбиновая кислота, токоферол ацетат, никотинамид, пантотеновая кислота, рибофлавин, ретинол ацетат, пиридоксин гидрохлорид, тиамин гидрохлорид, фолиевая кислота, филлохинон, d-биотин, холекальциферол, цианокобаламин), эмульгатор (лецитин), концентрат бифидобактерий, таурин, инозит, нуклеотиды (цитидин 5'-монофосфорная кислота, уридин-5'-монофосфат динатриевая соль, аденозин-5'-монофосфорная кислота, гуанозин-5'-монофосфат динатриевая соль, инозин-5'-монофосфат динатриевая соль), L-карнитин, антиокислитель (аскорбилпальмитат), лютеин.

Работа проводилась сотрудниками кафедры поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ на базе ГБУЗ НСО ГКП № 15 в период: октябрь 2015 г. — май 2016 г., одобрена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО НГМУ МЗ РФ (Протокол № 71 от 29.01.15). В исследовании приняли участие 40 детей с минимальными пищеварительными дисфункциями в возрасте от 1 до 4 месяцев на искусственном вскармливании. Длительность наблюдения составила 35 дней. Пациенты,

участвующие в исследовании, были распределены на две группы: 1-я группа — 20 детей с функциональными расстройствами пищеварения получали молочные смеси Нутрилак Premium Кисломолочный и Нутрилак Premium 1 в сочетании 50/50; 2-я группа — 20 детей с функциональными расстройствами пищеварения, получали молочные смеси Нутрилак Premium Кисломолочный и Нутрилак Premium 1 в сочетании 70/30.

Критерии включения детей в исследование:

- 1) возраст 1 месяц — 2 месяца 29 дней; не получающие прикормы;
- 2) минимальные пищеварительные дисфункции (колики, метеоризм, запоры), нормальное физическое и психомоторное развитие;
- 3) отсутствие клинических симптомов атопии, в том числе и в анамнезе, отсутствие выраженных проявлений перинатального поражения головного мозга или соматических заболеваний;
- 4) искусственное вскармливание базовыми молочными формулами.

Критерии исключения детей из исследования: нерегулярный клинический контроль; присоединение заболеваний, требующих изменения рациона и/или назначения лекарственных средств, способных повлиять на результаты оценки эффективности питания; побочные эффекты на назначенную диету.

Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакетов приложений к Microsoft Office XP для статистической обработки материала: Microsoft Excel (версия 7.0) и программы Statistica (версия 6.0). Достоверность различий между срав-

ниваемыми величинами проводили при помощи критерия Стьюдента (p). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$. Количественные параметры в зависимости от вида распределения (параметрическое, непараметрическое) представлены в виде среднего значения и ошибки ($M \pm m$). Исследование проводилось в соответствии с принципами добросовестной клинической практики, действующими в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practis Guidelines, 1991), директивными указаниями МЗ РФ и практикой проведения апробации в ГУ НЦЗД РАМН и других лечебных и лечебно-профилактических учреждений РФ. Исследование представляло собой открытое проспективное медицинское наблюдение.

Характеристика обследованных детей

В 1-ю группу вошли 20 детей в возрасте 1 месяц — 2 месяца 29 дней, средний возраст составил $1,9 \pm 0,75$, из них мальчики 60%, девочки 40%. Группу 2 составили 20 детей в возрасте 1 месяц — 2 месяца 29 дней, средний возраст $1,8 \pm 0,8$ месяца, мальчики 45%, девочки 55%. Все дети на момент включения в исследование находились на искусственном вскармливании и имели различные варианты функциональных расстройств пищеварения: функциональные запоры отмечены в 100% случаев, у большинства зафиксированы сочетания различных вариантов минимальных пищеварительных дисфункций (табл. 2).

Результаты исследования

Перевод всех детей на новое питание был проведен постепенно в течение 5 дней. В группе 1 трое детей выбыли из исследования: в конце первой недели ($n = 2$) и на 11-й день ($n = 1$) родители отмечали отказ от кисломолочной смеси при охотном употреблении пресного продукта. В группе 2 отказ от кисломолочной смеси был зафиксирован у двоих детей. За время наблюдения интеркуррентных заболеваний и аллергических проявлений зарегистрировано не было. Дети были осмотрены врачом согласно ранее разработанной программе. Еженедельные и ежемесячные прибавки массы и длины тела у всех детей группы 1 и группы 2 соответствовали возрасту без достоверных различий между группами (табл. 3). Оценка антропометрических данных показала, что длина и масса тела большинства детей 1-й

и 2-й группы (97,5%) на протяжении всего периода наблюдения соответствовали 25–75 перцентильям. У одного ребенка из 2-й группы масса и длина тела выходили за рамки средних показателей и находились в пределах 6-го коридора перцентильных таблиц и в начале и в конце наблюдения. Показатели психомоторного развития всех детей соответствовали возрасту.

В начале и в конце исследования были проведены общий анализ крови и мочи. При исследовании показателей периферической крови уровень гемоглобина и эритроцитов в группах 1 и 2 соответствовал возрастным нормам, достоверных различий между группами не обнаружено (табл. 4). Исследование общего анализа мочи не выявило каких-либо отклонений от нормы.

В конце исследования всем пациентам были проведены копрограмма и определение pH кала. В группах 1 и 2 результаты копрограммы не выявили патологических изменений. Показатель pH кала находился в пределах 6,0–7,5 в группе 1 и 6,0–7,0 в группе 2 без достоверных различий между группами (табл. 5), что свидетельствовало об отсутствии броидильной и гнилостной диспепсии.

Особое внимание в исследовании было уделено отношению детей к питанию. В группе 1 большинство детей охотно ели предложенные смеси весь период наблюдения и съедали весь объем (81%), у остальных отмечены редкие эпизоды, когда ребенок ел неохотно и съедал не весь предложенный объем (19%). В группе 2 меньшее количество опрошенных родителей отметили охотную еду в течение всего периода наблюдения (59%), а также то, что ребенок всегда съедал весь предложенный объем, но достоверных различий между группами по данному признаку получено не было ($p = 0,16$). Ни один из родителей в 1-й и 2-й группах не отметил, что ребенок отказывался от смесей или неохотно ел весь период наблюдения. В группе 2 дети чаще, чем в первой группе, выдерживали интервалы между кормлениями ($p < 0,05$).

Одним из критериев отбора пациентов в исследование было наличие функциональных расстройств пищеварения. В начале исследования все дети 1-й и 2-й группы имели функциональные запоры, у большинства исследуемых наблюдались сочетанные варианты пищеварительных дисфунк-

Некоторые показатели общего анализа крови в конце исследования

Таблица 4

Показатель/группа	Группа 1, М ± m	Группа 2, М ± m	p
Гемоглобин, г/л	134,1 ± 11,4	128 ± 6,9	$p > 0,05$
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,2 ± 0,47	3,4 ± 1,1	$p > 0,05$
Эозинофилы, %	2 ± 1	3 ± 1	$p > 0,05$

Результаты определения pH кала в конце исследования

Таблица 5

Показатель/группа	Группа 1	Группа 2	P
pH кала	6,0–7,5	6,0–7,0	0,34
pH кала, среднее значение	6,48 ± 0,59	6,21 ± 0,8	

ций. Частота стула в начале исследования составила в среднем $0,5 \pm 0,3$ в 1-й группе и $0,3 \pm 0,1$ во 2-й группе без достоверных различий между группами ($p = 0,98$). После перевода на новое питание родители отмечали изменение характеристик стула

и увеличение частоты дефекации. Положительная динамика в отношении функциональных запоров отмечена в 1-й группе на 3–8 сутки наблюдения (в среднем $4,3 \pm 1,6$), во 2-й группе на 3–5 сутки (среднее значение $4,2 \pm 0,8$) без достоверных различий между груп-

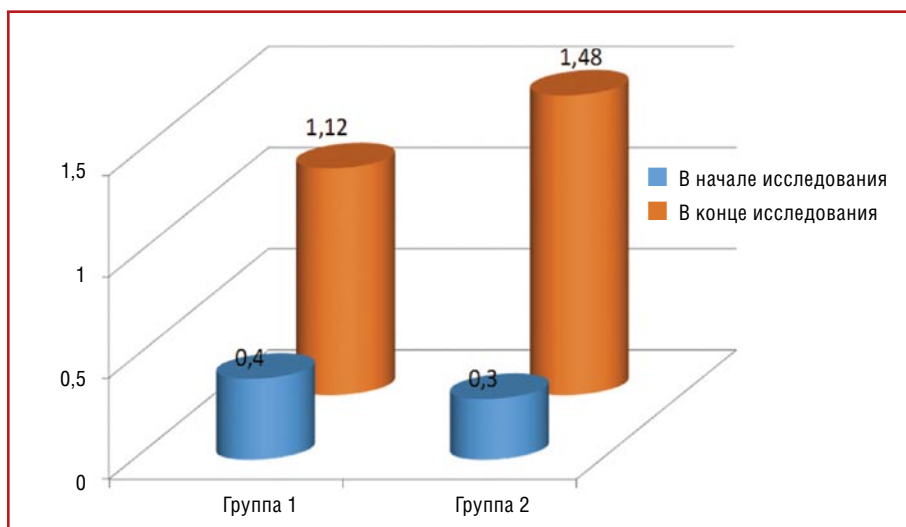


Рис. 1. Частота стула, среднее значение

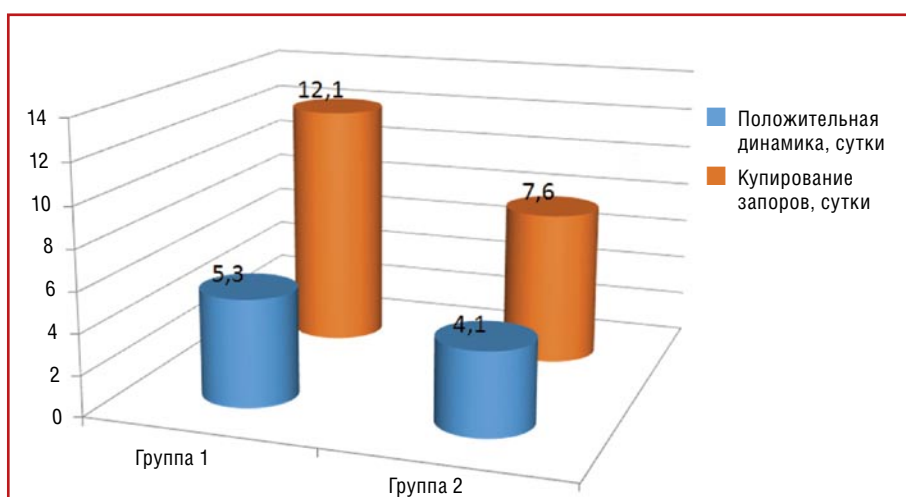


Рис. 2. Динамика разрешения функциональных запоров

Таблица 6

Динамика функциональных расстройств пищеварения, %

Группа/ признак	Функциональные запоры		Кишечные колики		Метеоризм		Срыгивания (минимальные)	
	В начале исследования	В конце исследования	В начале исследования	В конце исследования	В начале исследования	В конце исследования	В начале исследования	В конце исследования
Группа 1	100%	0%	80%	0%	60%	0%	15%	0%
Группа 2	100%	0%	60%	0%	45%	0%	0%	0%

мами ($p = 0,6$). Купирование функциональных запоров наблюдалось и в 1-й и во 2-й группах, но во 2-й группе положительный эффект от предложенной диеты отмечен в более короткие сроки: в 1-й группе на 7–19 день (среднее значение $12,1 \pm 3,3$), во 2-й группе уже на 3–9 день ($7,6 \pm 2,0$), $p < 0,01$. Средняя частота стула в конце наблюдения составила в 1-й группе $1,12 \pm 0,4$, во 2-й группе $1,48 \pm 0,4$ без достоверных различий между группами ($p = 0,075$). Более интенсивные изменения показателя «Частота стула, среднее значение» в конце исследования зафиксированы во 2-й группе ($p < 0,01$) (рис. 1, 2).

Большинство детей 1-й группы (80%) и 2-й группы (60%) в начале исследования имели кишечные колики. Положительная динамика в отношении данных функциональных расстройств пищеварения отмечена и в 1-й и во 2-й группе детей уже на первой неделе наблюдения. Купирование колик отмечено на 3–8 сутки среди детей 1-й группы и на 1–7 сутки во 2-й группе без достоверных различий между группами ($p = 0,26$).

У 60% пациентов 1-й группы и 45% детей 2-й группы в начале исследования отмечен метеоризм. Изменение рациона питания и введение сочетаний пресной и кисломолочной формул привело к нивелированию симптомов метеоризма и в 1-й и во 2-й группах наблюдения. Более быстрая положительная динамика отмечена во 2-й группе ($p < 0,05$). Динамика в отношении метеоризма в основном совпадала с положительной динамикой синдрома кишечной колики.

Минимальные срыгивания 1–2 балла отмечались у 3 детей 1-й группы в начале исследования (15%). При переводе на новое питание срыгивания не усилились и были скорректированы на 7–14 день наблюдения назначением поструральной терапии и выполнением рекомендаций по режиму кормлений.

Таким образом, эффективность сочетанного использования пресной и кисломолочной формул не вызывает сомнений. В конце периода наблю-

дения функциональные расстройства пищеварения были купированы как в 1-й, так и во 2-й группах (табл. 6).

Выводы

1. Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность сочетаний пресной и кисломолочной адаптированных смесей Нутрилак Premium Кисломолочный и Нутрилак Premium 1 в соотношении 50/50 и 70/30 в коррекции функциональных расстройств пищеварения у младенцев первого полугодия жизни на искусственном вскармливании.
2. Использование различных вариантов сочетаний кисломолочной и пресной адаптированных смесей 50/50 и 70/30 приводило к нивелированию симптомов минимальных пищеварительных дисфункций, а затем и их полному купированию в обеих группах наблюдения. Более короткие сроки в достижении купирования функциональных запоров ($p < 0,01$), более интенсивные изменения частоты стула ($p < 0,01$), а также более ранняя положительная динамика снижения симптомов метеоризма ($p < 0,05$) показаны при преобладании в рационе кисломолочной адаптированной смеси Нутрилак Premium Кисломолочный (70/30).
3. Сочетание пресной и кисломолочной адаптированных смесей Нутрилак Premium Кисломолочный и Нутрилак Premium 1 в соотношении 50/50 и 70/30 полностью удовлетворяет физиологическим потребностям детей в основных пищевых веществах и энергии, обеспечивает нормальное физическое и психомоторное развитие, что подтверждается динамикой антропометрических показателей, результатами лабораторных исследований в конце наблюдения.
4. Большинство детей весь период наблюдения охотно съедали весь объем питания и в основном выдерживали интервалы между кормлениями, что свидетельствует о хоро-

шей переносимости и усвояемости предложенных вариантов сочетаний исследуемых смесей.

5. При назначении сочетаний пресной и кисломолочной адаптированных смесей Нутрилак Premium Кисломолочный и Нутрилак Premium 1 необходимо учитывать индивидуальные вкусовые предпочтения ребенка и возможный отказ от кисломолочного продукта без появления признаков плохой его переносимости.

Заключение

Проведенное исследование показало высокую клиническую эффективность сочетаний кисломолочной и пресной адаптированных смесей в соотношениях 50/50 и 70/30 в коррекции функциональных расстройств пищеварения у младенцев первого полугодия жизни на искусственном вскармливании. Несомненно, положительное влияние предложенного питания на нивелирование симптомов минимальных пищеварительных дисфункций связано, с одной стороны, с реализацией уникальных свойств кисломолочного продукта, обладающего оптимальным pH, что обеспечивает его хорошую переносимость, и, с другой стороны, с влиянием достаточного по количеству и оптимального по составу пробиотического компонента смеси, с доказанной клинической эффективностью (*B. lactis* BB-12 не менее 10^6 КОЕ/г). Преобладание в суточном объеме питания кисломолочной адаптированной смеси (70/30) показало более короткие сроки в достижении купирования функциональных расстройств пищеварения, следовательно, целесообразным является назначение кисломолочной адаптированной формулы в соответствии с гибкой схемой дозирования: при необходимости купирования функциональных расстройств пищеварения, с учетом более быстрого достижения клинического эффекта, введение в рацион кисломолочной адаптированной фор-

мулы с преобладанием в суточном объеме питания (70% или 100%) до полного купирования симптомов минимальных пищеварительных дисфункций. Далее — профилактическое использование кисломолочной формулы с возможным уменьшением ее удельного веса в суточном объеме питания до соотношений, рекомендованных «Национальной программой оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» для здоровых детей. Для оценки клинической эффективности различных вариантов назначения адаптированного кисломолочного продукта необходим более длительный мониторинг. ■

Литература

1. Самсыгина Г.А. Алгоритм лечения детских кишечных колик // Consilium medicum. Педиатрия. 2009. № 3. С. 55–67.
2. Корниенко Е.А., Вагеманс Н.В., Нетребенко О.К. Младенческие кишечные колики: современные представления о механизмах развития и новые возможности терапии. СПб гос. пед. мед. академия, Институт питания «Нестле», 2010. 19 с.
3. Сорвачева Т.Н., Пашкевич В.В., Конь И.Я. Диетотерапия запоров у детей первого года жизни. В кн.: Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. М.: МИА, 2009. С. 519–526.
4. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Малова Н.Е. Запоры у детей раннего возраста // Педиатрия. 2003, 9, 1–13.
5. Report of joint FAO/WHO Expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including power milk with like lactis acid bacteria. Cordoba, Argentina. 2001. 34 p.
6. «Технический регламент Таможенного союза о безопасности молока и молочной продукции» ТР ТС- 033–20–13. [http://webportalsrv.gost.ru/portal/GostNews.nsf/acaf7051ec840948c22571290059c78f/32efb0de9c7e69d944257d180044c31d/\\$FILE/TR_TS_033–2013_text.pdf](http://webportalsrv.gost.ru/portal/GostNews.nsf/acaf7051ec840948c22571290059c78f/32efb0de9c7e69d944257d180044c31d/$FILE/TR_TS_033–2013_text.pdf).
7. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Захарова И.Н., Рославцева Е.А., Скворцова В.А., Звонкова Н.Г., Лукьянова О.Л. Кисломолочные продукты в питании детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 89–95.
8. Ладодо К.С., Лаврова Т.Е. Адаптированные кисломолочные смеси для детского питания // Педиатрия. 2012; 91: 95–100.
9. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С. Кишечная микробиота и использование пробиотиков в практике педиатра. Что нового? // Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 38–45.
10. Хавкин А.И., Комарова О.Н. Эффективность применения моно- и поликомпонентных пробиотиков в педиатрической практике // Вопросы детской диетологии, 2015. № 2. С. 28–32.
11. Cooper P., Hager C., Vant Hof M. Growth and metabolism of infants born to HIV positive mothers fed whey adapted biologically acidified infant formula with and without probiotics // South African J Clin Nutr. 2007. V. 34. P. 234–242.
12. Лукушкина Е.Ф., Кутилова Н.В., Нетребенко О.К. Кисломолочные смеси в питании грудных детей // Вопросы современной педиатрии. 2010; 9 (1): 136–141.
13. Санникова Н.Е., Бородулина Т.В., Тиунова Е.Ю., Никитин С.В., Соколова Н.С., Боковская О.А. Опыт использования кисломолочной смеси, обогащенной Bifidobacterium lactis (BB12), при вскармливании детей первого года жизни // Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (1): 80–84.
14. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Союз педиатров России, Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов, ГУ НЦЗД, ГУ НИИ Питания РАМН, 2011. 68 с.

ПОЛНОЦЕЛЬНЫЙ СОСТАВ®

Nutrila[®]

Premium

КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО

КИСЛОМОЛОЧНАЯ СМЕСЬ - современный подход к коррекции функциональных нарушений пищеварения


С МОЛОЧНЫМ ЖИРОМ
БЕЗ ПАЛЬМОВОГО
И РАПСОВОГО МАСЛА

 **ПРОБИОТИКИ BB-12 (B.Lactis)**
для нормализации микрофлоры кишечника

 **ОМЕГА-3 И ЛУТЕИН**
для развития мозга и зрения

 **НУКЛЕОТИДЫ**
для укрепления иммунитета



8-800-100-99-69 www.nutrila.com vk.com/nutrila

Грудное молоко является лучшим питанием для детей. Выбор необходимой питательной смеси должен осуществляться врачом-педиатром. Товар сертифицирован. Реклама.

* Суровкина Е.А. - Оценка эффективности различных сочетаний кисломолочной и пресной адаптированных смесей в коррекции функциональных расстройств пищеварения у младенцев первого полугодия жизни на искусственном вскармливании.

Купирование болевого симптома у детей после тонзиллотомии

Е. П. Карпова, доктор медицинских наук, профессор

Д. А. Тулупов¹, кандидат медицинских наук

В. А. Грабовская

Ф. А. Федотов

ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

Резюме. В рандомизированное клиническое исследование было включено 120 детей в возрасте от 6 до 18 лет после проведения радиоволновой тонзиллотомии, которые в качестве симптоматической терапии в раннем послеоперационном периоде получали нестероидные противовоспалительные препараты. Установлено, что курсовое применение в раннем послеоперационном периоде раствора кетопрофена лизиновой соли для приема внутрь у пациентов имеет преимущество над разовым применением аналогичного препарата, сиропа ибупрофена и раствора кетопрофена лизиновой соли для полоскания горла.

Ключевые слова: радиоволновая тонзиллотомия, кетопрофена лизиновая соль.

Abstract. The randomized clinical study included 120 children aged 6–18 years after they were exposed to radio-wave tonsillotomy, who received nonsteroidal anti-inflammatory preparations as symptomatic therapy in the early post-operative period. It was defined that in the early post-operative period, course application of ketoprofen lysine salt solution for intake in patients has an advantage over single application of the similar preparation, ibuprofen syrup and ketoprofen lysine salt solution for gargling.

Keywords: radio-wave tonsillotomy, ketoprofen lysine salt.

Одним из наиболее часто встречающихся заболеваний ЛОР-органов в детском возрасте, диагностируемых по некоторым данным более чем у 50% детей дошкольного возраста [1], является гипертрофия небных миндалин. С высокой распространенностью данного состояния у детей связана высокая частота хирургических вмешательств на небных миндалинах, в нашей стране это преимущественно тонзиллотомия. В России на долю тонзиллотомии приходится 25–30% плановых хирургических вмешательств в детском стационаре [2]. По данным же зарубежных авторов доля тонзиллотомии (аденотонзиллотомии) в тех странах, где данное вмешательство практикуется, в структуре хирургических вмешательств оториноларингологических отделений составляет более 55% (для возрастной группы пациентов от 1 до 3 лет). Основным показанием к тонзиллотомии является синдром обструктивного апноэ сна [3].

Среди самых частых осложнений в раннем послеоперационном периоде при тонзиллотомии и остальных хирургических вмешательств на небных миндалинах встречаются кровотечения

и выраженный болевой синдром, недооценивать который в педиатрической практике особенно нельзя. Так, по данным последних исследований, осложнениями в раннем послеоперационном периоде у пациентов после хирургических вмешательств на органах лимфоидного кольца в 48,1% была сильная боль в горле, а кровотечение отмечали лишь в 3,9% случаев. У 29,0% пациентов сильная боль в горле явилась причиной выраженной дисфагии, а у 4,6% — клинически проявилась дегидратацией [4]. У детей в возрасте до 6 лет болевые ощущения в горле в раннем послеоперационном периоде в основном сопровождаются тошнотой и рвотой [5].

Таким образом, одной из актуальных проблем всей современной клинической медицины и оториноларингологии в частности является послеоперационное обезболивание. При анализе ранее опубликованных материалов нельзя не отметить особенно большое значение нестероидных противовоспалительных препаратов в минимизации болевых ощущений после хирургических вмешательств на небных миндалинах [6].

Препарат лизиновой соли кетопрофена, обладающий противовоспалительным, обезболивающим и жаропонижающим свойством, с быстрым началом и продолжительностью действия до 8 часов в совокупности с очень

хорошей переносимостью, представляет определенный интерес в плане обезболивания [7]. По данным сравнительных рандомизированных клинических исследований кетопрофена лизиновая соль в дозе 50–100 мг оказывает более сильный анальгезирующий эффект, чем комбинации парацетамол/кодеин [8].

С учетом вышеизложенной проблемы, на клинических базах кафедры детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО было проведено клиническое исследование, целью которого явилось повышение эффективности обезболивания после тонзиллотомии у детей.

В исследование были включены 140 детей в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст 9,49 года) после радиоволновой тонзиллотомии под эндотрахеальным наркозом. В качестве премедикации перед проведением оперативного вмешательства пациенты получали только раствор атропина (сублингвально). У всех пациентов тонзиллотомия (у 121 пациента в сочетании с аденотомией по методике Козлова–Карпова) была выполнена при помощи прибора радиоволновой хирургии. Непосредственно разрез по ткани небной миндалины проводили при помощи монополярного игольчатого электрода в режиме «разрез и коагуляция». Для купирования болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде назначались нестероидные противовоспа-

¹ Контактная информация:
tulupov-rmapo@yandex.ru

лительные препараты. Все дети, согласно методу рандомизации последовательных номеров, были распределены на четыре группы.

Пациенты 1-й группы (35 человек) получали препарат кетопрофена лизиновой соли в виде раствора для приема внутрь (препарат ОКИ, производство Dompre, Италия) по 40 мг (дети в возрасте от 6 до 14 лет) или 80 мг (дети от 14 лет и старше) при наличии жалоб на сильную, нетерпимую боль в горле с интервалом между приемом препарата не менее 8 часов.

Пациенты 2-й группы (35 человек) получали препарат кетопрофена лизиновой соли в виде раствора для приема внутрь (препарат ОКИ, производство Dompre, Италия) по 40 мг (дети в возрасте от 6 до 14 лет) или 80 мг (дети от 14 лет и старше) 3 раза в день (между приемом препарата не менее 8 часов) в течение 3 дней после хирургического вмешательства.

Пациенты 3-й группы (35 человек) получали препарат ибупрофена внутрь (препарат Нурофен, сироп 100 мг/5 мл, производство Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd., Великобритания) по 100–300 мг (вес ребенка 17–20 кг — по 150 мг; вес ребенка 21–30 кг — по 200 мг; вес ребенка 31–40 кг — 300 мг) до 3 раз в день при наличии жалоб на сильную, нетерпимую боль в горле.

Пациенты 4-й группы (35 человек) получали препарат кетопрофена лизиновой соли в виде раствора для местного применения (препарат ОКИ, производство Dompre, Италия) по 4 мл (дети в возрасте от 6 до 12 лет) или 6 мл (дети от 12 лет и старше) 2 раза в день (утром и вечером) в течение 3 дней после хирургического вмешательства. Разовую дозу раствора для полоскания непосредственно перед применением разводили в 100 мл питьевой воды. Первое полоскание горла данным раствором пациент проводил через 3 часа после операции, независимо от выраженности болевого синдрома.

Контрольные осмотры пациентов проводили через 3, 6 часов после операции, на 1-й, 2-й и 3-й день после оперативного вмешательства.

В исследование не включали детей с заболеваниями и состояниями, являющимися противопоказанием для назначения препарата кетопрофена лизиновой соли в виде гранул для приготовления раствора для приема внутрь (для пациентов основных групп) и ибупрофена (для пациентов группы контроля), а также пациентов с наличием сопутствующих заболеваний, изменяющих, по мнению исследователя,

естественное течение заболевания, влияющих на результат терапии и/или нарушающих возможность субъективной оценки симптомов заболевания (психоневрологическая патология, сахарный диабет, заболевания крови, онкологические заболевания, иммунодефицитные состояния, инфекционные заболевания и др.).

Оценку эффективности лечения проводил врач-куратор лично, отмечая состояние пациента в условленные сроки, внося в первичную документацию (карта стационарного больного) частоту развития рвоты, наличие тошноты и факт наличия кровотечения из области операционного поля. При возникновении кровотечения в раннем послеоперационном периоде врач осуществлял комплекс мероприятий для достижения стойкого гемостаза. При выявлении у пациента рвоты более 2 раз и выраженной тошноты — пациенту однократно внутривенно вводили раствор метоклопрамида (из расчета массы тела пациента), при рвоте, повторяющейся более 3 раз, проводили инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами.

Начиная с первых суток после хирургического лечения (через 3 часа после операции) пациент самостоятельно субъективно оценивал выраженность боли в горле и тошноты на основании 10-балльной визуально-аналоговой шкалы, где за «0» баллов было принято отсутствие симптома, «10» баллов — максимальная выраженность симптома. Пациенты 1-й и 2-й группы при первом и втором приеме препарата кетопрофена лизиновой соли в виде раствора для приема внутрь оценивали возможность проглотить лекарство (могут или нет) и органолептические свойства препарата (понравился вкус или нет). Пациенты 4-й группы при первом и втором полоскании горла раствором кетопрофена лизиновой соли оценивали возможность применения данной формы лекарства и органолептические свойства препарата (понравился вкус или нет).

Оценку безопасности терапии проводили, оценивая состояние пациента в установленные сроки, отмечая в первичной документации (карта стационарного больного) соответствующие изменения состояния пациента (появление патологических элементов на коже, диареи, тошноты, одышки и др.). На 2-е сутки после хирургического вмешательства всем пациентам был произведен забор капиллярной крови для проведения общего клинического анализа крови.

Статистическая обработка результатов была проведена с помощью программы Statistica v.6.0. Для сравнения количественных признаков был использован

t-критерий Стьюдента, для сравнения качественных признаков — χ^2 Пирсона. Разница считалась статистически достоверной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), при первом осмотре после хирургического вмешательства пациенты всех групп имели одинаковую выраженность боли в горле ($p > 0,05$). Данный показатель составил у пациентов 1-й группы — $6,4 \pm 0,3$ балла, 2-й группы — $6,8 \pm 0,5$ балла, 3-й группы — $6,2 \pm 0,4$ балла, 4-й группы — $6,5 \pm 0,5$ балла. Тошноту и рвоту отмечали в 1-й группе у 7 (20%) человек, во 2-й группе — у 8 (22,9%), в 3-й — у 6 (17,1%) и в 4-й группе — у 8 (22,9%) человек. Кровотечения не было ни у одного пациента. В 1-й группе обезболивающий препарат попросили 17 (48,6%) пациентов, в 3-й — 14 (40%) пациентов.

При контрольном осмотре через 6 часов после оперативного вмешательства выраженность боли в горле составила у пациентов 1-й группы — $4,2 \pm 1,2$ балла, во 2-й группе — $1,6 \pm 0,8$ балла, в 3-й группе — $4,8 \pm 1,4$ балла, в 4-й группе — $3,4 \pm 1,2$ балла. Статистически достоверная разница показателей отсутствовала ($p > 0,05$). При втором осмотре (через 6 часов после оперативного вмешательства) обезболивающий препарат попросили 9 пациентов 1-й группы и 13 пациентов 3-й группы. При этом ни один из пациентов 2-й и 4-й группы не попросил у врача при контрольном осмотре обезболивающего средства.

При контрольном осмотре через 6 часов после операции жалобы на тошноту и рвоту предъявляли 9 (25,7%) пациентов 1-й группы (все не получали обезболивающие после первого осмотра), 1 (2,9%) пациент 2-й группы, 11 (31,4%) пациентов (из них 8 не получали обезболивающее на первичном осмотре) 3-й группы и 4 (11,4%) пациента 4-й группы. 2 из 3 пациентов 3-й группы, у которых сохранялась тошнота после приема сиропа ибупрофена, отметили, что ощущение тошноты возникло после приема препарата. Ни у одного пациента кровотечения не было.

При осмотре пациентов через 24 часа после проведения оперативного вмешательства по данным ВАШ выраженность боли в горле у пациентов 1-й группы составила $3,5 \pm 0,8$ балла, во 2-й группе — $1,2 \pm 0,4$ балла, в 3-й группе — $4,5 \pm 0,8$ балла, в 4-й группе — $3,2 \pm 0,6$ балла. Выраженность боли у пациентов 2-й группы была достоверно меньше, чем у пациентов 1-й, 3-й и 4-й

групп ($p < 0,05$). Разница между показателями ВАШ по выраженности боли в горле между пациентами 1-й, 3-й и 4-й группы была статистически не достоверна ($p > 0,05$). Через сутки после операции жалобы на тошноту предъявляли 1 (2,9%) ребенок из 1-й группы наблюдения и 2 (5,7%) пациента — из 3-й группы. Ни у одного пациента кровотечения не было.

При осмотре пациентов через 48 часов после проведения оперативного вмешательства по данным ВАШ выраженность боли в горле у пациентов 1-й группы составила $2,7 \pm 0,6$ балла, во 2-й группе — $0,8 \pm 0,2$ балла, в 3-й группе — $3,6 \pm 0,5$ балла, в 4-й группе — $2,5 \pm 0,6$ балла. Выраженность боли у пациентов 2-й группы, как и на предыдущем осмотре, была достоверно меньше, чем у пациентов 1-й, 3-й и 4-й группы ($p < 0,05$). Разница между показателями ВАШ по выраженности боли в горле между пациентами 1-й, 3-й и 4-й группы была статистически не достоверна ($p > 0,05$). Ни один ребенок не предъявлял жалобы на тошноту. Ни у одного пациента кровотечения не было. По результатам клинического анализа крови, взятого на вторые сутки после проведения оперативного вмешательства, ни у одного пациента, находящегося под нашим наблюдением, не было выявлено патологических изменений.

При осмотре пациентов через 72 часа после проведения оперативного вмешательства по данным ВАШ выраженность боли в горле у пациентов 1-й группы составила $1,4 \pm 0,5$ балла, во 2-й группе — $0,4 \pm 0,05$ балла, в 3-й группе — $1,8 \pm 0,5$ балла, в 4-й группе — $1,4 \pm 0,4$ балла. Выраженность боли у пациентов 2-й группы, как и на предыдущем осмотре, была достоверно меньше такового показателя у пациентов 1-й, 3-й и 4-й группы ($p < 0,05$). Разница между показателями ВАШ по выраженности боли в горле между пациентами 1-й, 3-й и 4-й группы статистически не достоверна ($p > 0,05$). Ни один ребенок не предъявлял жалобы на тошноту. Ни у одного пациента не было признаков кровотечения.

По результатам контрольного осмотра пациентов через 10 дней после оперативного вмешательства ни у одного пациента не было жалоб на кровотечение из ротоглотки. Ни один из пациентов не предъявлял жалобы на дискомфорт в глотке. Ретроспективная оценка пациентами (или их официальными представителями) удобства применения препарата кетопрофена лизиновой соли в виде гранул для приготовления раствора для приема внутрь (пациенты 1-й и 2-й груп-

пы) показала, что все пациенты отметили удобство применения данной лекарственной формы и только 3 (8,6%) пациента 1-й группы и 1 (2,9%) пациент 2-й группы охарактеризовали вкус препарата как «неприятный». Однако это не повлияло на возможность дальнейшего применения препарата. Аналогичный опрос пациентов 4-й группы, применявших с целью обезболивания полоскание горла раствором кетопрофена лизиновой соли, показал, что удобной данную форму применения сочли 28 пациентов (80%), при этом оставшиеся 7 пациентов также смогли использовать данную форму препарата согласно назначениям врача. При этом все 7 пациентов, отмечавших определенное неудобство в использовании данной формы препарата, были в возрасте младше 10 лет. Органолептические свойства раствора для полоскания оценили как «приятные» 30 (85,7%) пациентов.

Выводы

Исходя из вышеизложенного можно сделать заключение, что у пациентов, которым была проведена радиоволновая тонзиллотомия, курсовое применение в раннем послеоперационном периоде раствора кетопрофена лизиновой соли для приема внутрь имеет преимущество над разовым применением (при наличии сильной боли в горле) данной формы препарата или сиропа ибупрофена по эффективности купирования болевых ощущений в горле. Курсовое применение раствора кетопрофена лизиновой соли для приема внутрь позволяет уменьшить частоту жалоб на тошноту в первые сутки операции.

Форма препарата раствора кетопрофена лизиновой соли для полоскания горла при курсовом применении в раннем послеоперационном периоде у данной категории пациентов дает эффект в уменьшении боли в горле, сравнимый с разовым приемом обезболивающих средств внутрь, применяемых в ходе наблюдения, но уступает обезбаливающему эффекту от курсового применения раствора кетопрофена лизиновой соли для приема внутрь. Также данная форма препарата не всегда удобна для применения у детей в возрасте до 10 лет.

Ни у одного пациента, находившегося под наблюдением, не было признаков серьезных нежелательных лекарственных реакций от применения вышеупомянутых лекарственных препаратов, требующих исключения пациента из исследования и оказания ему соответствующей медицинской помощи. Жалобы ряда пациентов на тошноту и рвоту, вероятно, имеют отношение к перенесенному ребенком

анестезиологическому пособию, так как их отмечали у пациентов 1-й и 3-й группы независимо от факта применения обезболивающего средства. Однако в некоторых случаях нельзя исключить появление тошноты как следствие приема обезболивающего препарата.

Результаты нашего наблюдения в сопоставлении с имеющимися литературными данными позволяют сделать вывод, что курсовое применение в раннем послеоперационном периоде раствора кетопрофена лизиновой соли для приема внутрь у пациентов, которым была проведена радиоволновая тонзиллотомия, имеет преимущество над разовым применением (по факту сильной боли в горле) аналогичного препарата, сиропа ибупрофена и раствора кетопрофена лизиновой соли для полоскания горла. При этом субъективность ряда критериев для оценки эффективности данных препаратов обуславливает актуальность дальнейшего изучения особенностей применения нестероидных противовоспалительных препаратов в раннем послеоперационном периоде у детей после хирургических вмешательств на органах лимфоглоточного кольца. ■

Литература

1. Дашевская Н.Д. Состояние здоровья детей дошкольного возраста перед поступлением в школу. Материалы IX съезда педиатров России. 2001: 176–177.
2. Карпова Е.П., Тулунов Д.А., Зябкин И.В., Наумов О.Г., Керчев Б.И. К вопросу о показаниях к аденоотомии у детей // Российская ринология. 2010;3:48–49.
3. Borgström A., Nerfeldt P., Friberg D., Sunnergren O., Stafors J. Trends and changes in paediatric tonsil surgery in Sweden 1987–2013: a population-based cohort study // BMJ Open. 2017; 7 (1): e013346. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013346.
4. Muninnobpamasa T., Khamproh K., Moungthong G. Prevalence of tonsillectomy and adenoidectomy complication at Phramongkutklao Hospital // J Med Assoc Thai. 2012; Suppl 5: S69–74.
5. Сидоров В.А., Агавелян Э.Г., Михельсон В.А., Лешкевич А.И., Грабовская В.А., Зябкин И.В., Щелов А.О., Короткова П.В. Современные подходы к проведению анестезиологического пособия в детской ЛОР-хирургии // Анестезиология и реаниматология. 2005; 1: 4–9.
6. Носуля Е.В., Ким И.А. Тонзиллэктомия: современные возможности послеоперационного обезболивания // Медицинский совет. 2014; 15: 36–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2014-15-36-41>
7. Borsa M., Tonon G.C., Ronchi C., Zanol G., Canali S. Pharmacokinetics of a slow-release preparation of ketoprofen lysine in man. // Arzneimittelforschung. 1983; 33 (10): 1497–1500.
8. Messeri A., Busoni P., Nocchioli B., Murolo S., Ivani G., Grossetti R., Gallini C., Maestri L., Fedele G., Novellini R. Analgesic efficacy and tolerability of ketoprofen lysine salt vs paracetamol in common paediatric surgery. A randomized, single-blind, parallel, multicentre trial // Paediatr Anaesth. 2003; 13 (7): 574–578.

ОКИ

кетопрофена
лизиновая соль

НЕОТЪЕМЛЕМЫЙ КОМПОНЕНТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ В ГОРЛЕ ПРИ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТЕ

НЕПРЕВЗОЙДЕННОЕ ПРОНИКНОВЕНИЕ ОКИ
В ТКАНИ ЛИМФОГЛОТОЧНОГО КОЛЬЦА¹



**МАКСИМАЛЬНАЯ КОНЦЕНТРАЦИЯ ОКИ В ТОНЗИЛЛЯРНОЙ ТКАНИ
ОБЕСПЕЧИВАЕТ СТАБИЛЬНЫЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ ЧЕРЕЗ 60 МИНУТ¹**



**РАСТВОР ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ 16 мг/мл 2 РАЗА
В ДЕНЬ: Взрослым - по 10 мл раствора на 1 полоскание (160 мг)
Детям старше 12 лет - по 6 мл раствора на 1 полоскание (96 мг)**

- ✓ Мощнейший противовоспалительный эффект²
- ✓ Высокое сродство к тканям лимфоглоточного кольца¹
- ✓ Быстрое выздоровление³
- ✓ Предотвращение осложнений³



**ПАКЕТЫ С ГРАНУЛАМИ:
Детям от 6 до 14 лет - по 1/2 пакетика 3 раза в день
Взрослым и детям от 14 лет - по 1/2-1 пакетика 3 раза в день**

Реклама

1. Panerai A., Pignataro O.//Otorinolaringologia, 44 (5 Suppl. 1): 1-11, 1994. 2. Panerai A., Pignataro O.//Otorinolaringologia, 44 (5 Suppl. 1): 1-11, 1994.
3. А.Ю.Овчинников, Г.Е. Дженжера// Росс. Оториноларингология.-2012.-№6(61).-Стр. 189-193.

Феохромоцитома/параганглиома у детей и подростков:

причины, патогенез, клиника, диагностика, лечение

В. В. Смирнов¹, доктор медицинских наук, профессор
Н. С. Баронина

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. В обзорной статье проанализированы современные данные о этиологии, патогенезе, клинике, генетической диагностике феохромоцитом/параганглиом. Представлены методы инструментального обследования и современные рекомендации лечения.

Ключевые слова: феохромоцитома, параганглиома, адренорецепторы, катехоламины, артериальная гипертензия, феохромоцитомный криз, множественная эндокринная неоплазия, дети, подростки.

Abstract. In the survey article, modern data on etiology, pathogenesis, clinics, genetics and diagnostics of pheochromocytomas/paragangliomas are analyzed. It also presents methods of instrumental examination and current recommendations for treatment.

Keywords: pheochromocytoma, paraganglioma, adrenergic receptor, catecholamines, arterial hypertension, pheochromocytoma crisis, multiple endocrine neoplasia, children, adolescents.

Часть 1

Феохромоцитомы (ФХЦ) — это опухоли из хромоафинных клеток мозгового вещества надпочечника или симпатических паравертебральных ганглиев (параганглиома), которые избыточно секретируют катехоламины. Встречаются в любом возрасте с частотой 2:1 000 000 населения. На долю детей и подростков приходится 10% заболевания. Среди больных 60% составляют мальчики [1].

Эмбриология надпочечников и параганглиев

Мозговое вещество надпочечников и клетки симпатических паравертебральных ганглиев имеют единое происхождение из нейроэктодермальных клеток, таким образом, феохромоцитома имеет нейроэндокринную природу.

Закладка надпочечников у плода различима уже на 3–4 неделе внутриутробного периода. Она располагается над развивающейся первичной почкой. На 5–6 неделе клетки полового гребня превращаются в стероидогенные клетки половых желез коры надпочечников. На 6–8 неделе надпочечники быстро увеличиваются и формируют мозговой слой из парааортальных симпатобластов. В это время в закладку коры надпочечников проникают элементы симпатической нервной системы, которые дифференцируются в хромоафинные клетки. С 8-й недели их секреторные гранулы содержат только норадреналин (Н-клетки). С 16-й недели происходит трансформация части норадреноцитов в адреноциты (А-клетки). В дальнейшем число последних нарастает. К концу 8-й недели внутриутробного периода окруженные капсулой надпочечники вступают в контакт с верхними полюсами почек.

С 3-го месяца на железистых клетках обнаруживается значительное количество эфферентных синапсов, что свидетельствует о раннем становлении нервной регуляции мозгового вещества. Позднее в этих клетках появляется катехол-О-

метилтрансфераза — фермент, превращающий норадреналин в адреналин.

В первые дни постнатальной жизни зародышевая кора начинает сокращаться и к месячному возрасту уменьшается в 2 раза. Относительно небольшое по объему мозговое вещество надпочечников, напротив, после рождения увеличивается. В течение первых лет жизни завершаются процессы цитологической дифференцировки железистых клеток.

Наиболее активный рост объема хромоафинной ткани и дифференцировка стромы регистрируются в возрасте 7–10 лет. Стабилизация структуры мозгового вещества наступает к периоду половой зрелости.

Кроме мозгового вещества надпочечников, хромоафиноциты формируются также в параганглиях, которые образуются из зачатка вегетативной нервной системы и тесно связаны с симпатическими узлами, располагаясь медиально или дорсально от узлов симпатического ствола. Хромоафинные параганглии, относящиеся к адреналовой системе, продуцируют адреналин.

Большинство параганглиев расположено ретроперитонеально вблизи симпатического ствола в виде обособленных анатомических структур. Это межсонный параганглий (сонный клубочек), расположенный у начала наружной и внутренней сонных артерий, пояснично-аортальный — на передней поверхности брюшной части аорты, который особенно развит у детей. Множество мелких параганглиев регистрируется ретроперитонеально на участке от надпочечников до половых желез и по ходу симпатических нервов. Скопление вненадпочечниковых хромоафинных клеток может быть источником для формирования вненадпочечниковых феохромоцитом. Мозговое вещество надпочечников иннервируется преганглионарными симпатическими волокнами [2].

Физиология мозгового вещества надпочечников

Физиологическая роль адреналовой системы определяется секретацией высокоактивных гормонов группы катехоламинов (дофамин, норадреналин, адреналин).

Мозговое вещество надпочечников секретирует два гормона — адреналин и норадреналин. Секретция норадреналина происходит и в симпатических параганглиях (80%), что используется в диагностике вненадпочечниковой формы феохромоцитомы.

Биосинтез норадреналина и адреналина осуществляется из аминокислоты фенилаланина. Последовательные процессы окисления, декарбоксилирования способствуют превращению фенилаланина в тирозин, диоксифенилаланин (ДОФА), дофамин, норадреналин и адреналин.

Образование ДОФА и дофамина происходит в цитоплазме нейронов, а норадреналина — в везикулах адренергических нейронов.

Норадреналин является предшественником адреналина и представляет собой деметилированный адреналин. Это совершается в мозговом слое надпочечников с помощью фермента метилтрансферазы. Синтез этого фермента индуцируется глюкокортикоидами, поступающими в мозговой слой из коркового отдела надпочечников по портальной венозной системе. В гранулах мозгового слоя происходит аккумуляция катехоламинов. Секретция катехоламинов из гранул происходит путем экзоцитоза. Основная часть катехоламинов быстро метаболизируется в различных тканях при участии специфических ферментов. Лишь небольшая часть адреналина (около 5%) выделяется с мочой. Окисление норадреналина происходит в адренергических нервных окончаниях ферментом моноаминоксидазой.

Дофамин — это нейромедиатор и гормон. Он обладает рядом физиологических свойств, характерных для адренергических веществ: вызывает повышение сердечного выброса, оказывает вазоконстрикторное действие, улучшает кровоток, стимулирует распад гликогена, подавляет утилизацию глюкозы тканями, участвует в регуляции образования гормона роста, тормозит секрецию пролактина [3].

Симпатическая стимуляция мозгового вещества надпочечников вызывает выделение большого количества адреналина и норадреналина в циркулирующую кровь, и эти два гормона, в свою очередь, переносятся кровью ко всем тканям организма.

Соотношение адреналина и норадреналина в надпочечниках с возрастом меняется. На ранних стадиях развития плода адреналин в этих железах практически отсутствует, а сразу после рождения в них преобладает норадреналин. Однако в зрелом возрасте на долю норадреналина приходится лишь 10–30% всех повышающих артериальное давление (АД) аминов мозгового вещества.

Относительная пропорция норадреналина и адреналина изменяется в ответ на болевые и эмоциональные раздражители, гипоксию, мышечную нагрузку, охлаждение и т. д. Синтез и секретция катехоламинов может повышаться также под действием инсулина, глюкокортикоидов.

Свое действие катехоламины осуществляют через адренорецепторы, которые находятся на клеточных мембранах. Адренергические синапсы расположены практически во всех органах и тканях. Все рецепторы катехоламинов различаются сродством к агонистам и антагонистам. Это определяет характер их влияния на метаболизм клеток-мишеней. Они регулируют функции различных органов и систем с помощью возбуждения или блокады адренорецепторов.

Выделяют два главных класса таких рецепторов: α -адренергические и β -адренергические. α_1 - и β_1 -рецепторы локализованы в основном на постсинаптических мембранах и реагируют на действие норадреналина, выделяющегося из нервных окончаний постганглионарных нейронов симпатического отдела. α_2 - и β_2 -рецепторы являются внесинаптическими, но имеются и на пресинаптической мембране тех же нейронов [4].

На α_2 -рецепторы действуют как адреналин, так и норадреналин. На α_2 -рецепторы пресинаптической мембраны норадреналин действует по принципу отрицательной обратной связи — ингибирует собственное выделение. При действии адреналина на β_2 -адренорецепторы пресинаптической мембраны выделение норадреналина усиливается. Поскольку адреналин выделяется из мозгового слоя надпочечников под действием норадреналина, возникает петля положительной обратной связи.

Стимуляция норадреналином α_1 -адренорецепторов, которые локализованы в артериолах, приводит к спазму артериол, повышению давления. Стимуляция α_2 -адренорецепторов ведет к снижению артериального давления. Раздражение адреналином β_1 -адренорецепторов, локализованных в сердце, приводит к увеличению частоты и силы сердечных сокращений и повышению артериального давления.

В больших дозах циркулирующие адреналин и норадреналин оказывают сходное влияние, повышая среднее АД. В физиологических количествах их действие имеет существенное различие.

Адреналин в результате прямого стимулирующего влияния на β -рецепторы сердечной мышцы значительно увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, ударный и минутный объем, тем самым повышая систолическое АД. Напротив, общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) снижается вследствие преобладания активации β_2 -адренорецепторов сосудов скелетных мышц, вызывая умеренное снижение диастолического АД, т. е. этот гормон поднимает давление в меньшей степени, чем норадреналин.

Адреналин имеет в 5–10 раз более длительный метаболический эффект, чем норадреналин. Секретируемый мозговым веществом надпочечников, может увеличивать интенсивность метаболизма всего тела более чем на 100%.

Адреналин стимулирует продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ) и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), увеличивает чувствительность тиреоцитов к действию последнего [3].

Норадреналин имеет признаки гормона и медиатора (трансммиттера), так как выполняет функции передатчика возбуждения симпатических нервных окончаний на эффектор, а также в нейронах центральной нервной системы (ЦНС). Норадреналин значительно увеличивает ОПСС и резко повышает АД, вследствие чего возрастает как систолическое, так и диастолическое АД. Умеренно снижается частота сердечных сокращений.

Норадреналин называют «гормоном ярости», т. к. в результате выброса в кровь норадреналина всегда возникает реакция агрессии, значительно увеличивается мышечная сила. Его секретция и выброс в кровь усиливаются при стрессе, кровотечениях, тяжелой физической работе и других ситуациях, требующих быстрой перестройки организма. Так как норадреналин оказывает сильное сосудосуживающее действие, его выброс в кровь играет ключевую роль в регуляции скорости и объема кровотока. После взаимодействия норадреналина с адренорецептором медиатор подвергается обратному захвату пресинаптической мембраной (75–80% норадреналина, находящегося в синаптической щели) и накапливается в везикулах. В адренергических нервных окончаниях фермент моноаминоксидаза (МАО) обеспечивает окислительное деаминацию норадреналина.

Катехоламины играют важную роль в контроле углеводного обмена (подавляют выработку инсулина и стимулируют синтез глюкагона, усиливают гликолиз, распад гликогена, в мышцах усиливают анаэробный глюконеогенез), жирово-

го (активируют высвобождение жирных кислот из жировой ткани). Помимо сердечно-сосудистой системы, они регулируют функцию гладкой мускулатуры, свертывание крови, мобилизацию «острых» адаптивных реакций организма [2].

Синтез адреналина находится под контролем симпатической нервной системы.

Активность симпатической нервной системы и секреция адреналина мозговым веществом надпочечников связаны друг с другом, но не всегда изменяются в одинаковой степени. Так, при особо сильной стимуляции симпатoadренальной системы (например, при общем охлаждении или интенсивной физической нагрузке) возрастает секреция адреналина, усиливая действие симпатической нервной системы.

В других же ситуациях симпатическая активность и секреция адреналина могут быть независимыми. Так, в ортостатической реакции участвует в основном симпатическая нервная система, а в реакции на гипогликемию — мозговое вещество надпочечников [4].

В крови катехоламины циркулируют в связанном с альбуминами состоянии.

Катехоламины инактивируются в тканях-мишенях, а также в печени и почках.

После этого катехоламины утрачивают биологическую активность, и метаболиты выводятся с мочой в виде метанефрина, норметанефрина, метокситирамина, ванилилминдальной кислоты (продукт распада норадреналина и адреналина). Определение этих соединений используют в диагностике функционирующих опухолей мозгового вещества надпочечников и параганглиом.

Причины развития феохромоцитомы у детей

В большинстве случаев этиология хромаффинных опухолей остается неизвестной [5].

В детском возрасте феохромоцитомы чаще встречаются у мальчиков. В 70% случаев у детей феохромоцитомы располагается в мозговом веществе надпочечников, и чаще, чем у взрослых, обнаруживаются множественные опухоли.

Параганглиомы могут быть спорадическими и наследственными, являясь одним из компонентов множественной эндокринной неоплазии (МЭН). Параганглиомы, продуцирующие катехоламины, в основном локализируются выше диафрагмы.

Феохромобластомы (злокачественные) также преимущественно встречаются в детском возрасте. При двусторонних опухолях надпочечников увеличивается вероятность генетических синдромов. В настоящее время известно, что более 30% феохромоцитом могут иметь генетическую причину [6].

Синдром МЭН — группа наследственных заболеваний, характеризующихся множественными опухолевыми или гиперпластическими поражениями эндокринных желез с аутосомно-доминантным типом наследования. Клинические проявления множественных эндокринных неоплазий обусловлены типом синдрома.

Синдром МЭН 2А типа (синдром Сиппла) включает медулярную карциному щитовидной железы, феохромоцитому и гиперпаратиреоз. Семейная природа заболевания обусловлена аутосомно-доминантным типом наследования с высокой генной пенетрантностью. Опухоль парафолликулярных клеток щитовидной железы, основным продуктом секреции которой является кальцитонин, предшествует другим органам поражениям. Определение концентрации кальцитонина в крови широко используется для выявления медулярной опухоли щитовидной железы, а также оценки эффективности проведенного лечения.

Феохромоцитомы при множественной эндокринной неоплазии 2А типа обнаруживаются у половины больных и сопровождается умеренной транзиторной или постоянной артериальной гипертензией, общей слабостью, гипергидрозом, гиперсаливацией, полиурией. При кризовом течении феохромоцитомы высока вероятность фибрилляции желудочков, острой сердечной недостаточности, отека легких. Признаками гиперпаратиреоза при синдроме Сиппла могут являться снижение аппетита, тошнота, боли в эпигастрии, почечные колики. Он может протекать в сочетании с первичным амилоидозом кожи или болезнью Гиршпрунга. У детей с этим синдромом высокая вероятность заболевания медулярным раком щитовидной железы.

При синдроме МЭН 2В типа (синдром Горлина) к медулярной карциноме щитовидной железы, феохромоцитоме добавляется патология опорно-двигательного аппарата и множественные невриномы слизистых оболочек. Больные с множественными эндокринными неоплазиями 2В типа имеют марфаноподобную внешность. У них часто встречаются искривление позвоночника, воронкообразная деформация грудной клетки, конская стопа, арахнодактилия, вывихи бедренных костей.

Невриномы при этом синдроме представляют собой безболезненные бело-розовые узелки размером 1–3 мм. Они локализируются на слизистых щек, желудочно-кишечного тракта, особенно заметны на губах, веках и языке, придавая лицу характерный вид. Обычно проявляются на протяжении первых 10 лет жизни. Со стороны пищеварительной системы могут отмечаться диарея или запоры, мегаколон. Поражение околощитовидных желез при этом варианте синдрома МЭН 2В типа не типично [7].

Генетическим маркером МЭН 2-го типа является точечная мутация в RET-протоонкогене, локализованном в парacentромерном участке длинного плеча 10-й хромосомы. У пациентов обнаруживают точечные мутации протоонкогена c-ret (10q11.2), кодирующего рецептор нейротропного фактора, регулирующего пролиферацию и дифференцировку клеток, производных нервного гребня. Для феохромоцитомы в рамках синдрома МЭН 2-го типа характерен преимущественный адреналиновый тип секреции [8].

Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь Реклингхауза) — заболевание, в основе которого лежит развитие опухолей (нейрофибром) из нервной ткани, как в центральной нервной системе, так и на периферических нервах. Симптомы нейрофиброматоза Реклингхауза зависят от локализации опухолей. Точечная мутация происходит в гене NF1 в локусе 17q11.2. Высокий риск развития злокачественной феохромобластомы.

Клиническая картина нейрофиброматоза Реклингхауза отличается значительным многообразием симптомов. Самым ранним признаком, позволяющим заподозрить заболевание, является наличие у новорожденного или ребенка более пяти молочно-кофейных пигментных пятен диаметром от 0,5 до 15 мм и больше. Обычно они расположены на туловище и шее, но могут быть на лице и конечностях.

Периферическая форма нейрофиброматоза Реклингхауза характеризуется развитием множественных неврином периферических нервов и нейрофибром в виде подкожных узелков. Опухоли могут локализоваться на туловище, шее, голове, конечностях. Они имеют округлую форму, подвижны и безболезненны при прощупывании [9].

Болезнь фон Хиппеля—Линдау (VHL) — это системное заболевание, характеризующееся опухолевым ростом, наследуемым по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью. Наиболее часто обнаруживаются ангиомы сетчатки, гемангио-

бластомы ЦНС, новообразования почек и поджелудочной железы. Феохромоцитомы встречаются около 7% случаев.

Наиболее распространенным признаком является ретинальный ангиоматоз, который сопровождает до 75% случаев заболевания. Зачастую он выступает диагностическим маркером данной патологии. Феохромоцитомы встречаются у 10–20% больных. Поражение надпочечников чаще двустороннее. Внемочечниковые встречаются в 30% случаях. Имеют норадреналический характер секреции, т.е. избыточно продуцируют норадреналин. В 80% протекают бессимптомно.

В детском возрасте болезнь фон Хиппеля–Линдау отличается появлением неврологической симптоматики на фоне уже существующих зрительных расстройств. В ряде случаев заболевание у детей манифестирует субарахноидальным кровоизлиянием. На ранних стадиях этот синдром подозревают лишь при офтальмоскопии, когда выявляется гемангиобластома сетчатки.

Поражение почек представлено кистами, во взрослом возрасте может развиваться ренальноклеточная карцинома. В детском возрасте при семейном типе заболевания поликистоз почек зачастую является его единственным проявлением.

Изменения в поджелудочной железе носят доброкачественный характер в виде мелкокистозного перерождения. У некоторых больных выявляется нарушение толерантности к глюкозе.

Генетическая мутация находится в области гена VHL (3p25-26) на 3-й хромосоме. Этот ген играет роль супрессора, подавляющего рост новообразований. На сегодняшний день известно около 140 мутаций данного гена. Предполагать и исключать болезнь фон Хиппеля–Линдау следует в каждом случае выявления ангиоматоза сетчатки в ходе офтальмоскопии, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза [10].

В основе синдрома семейных параганглиом лежат мутации трех из четырех генов, кодирующих митохондриальный комплекс 2, включающий гены SDHD (11q23), SDHC (1q21), SDHB (1p36.1-35). При мутации генов SDHD и SDHB развиваются также феохромоцитомы в надпочечниках. Семейные формы встречаются у 5–10% больных с параганглиомами шеи.

При семейных формах двусторонние или множественные локализации параганглиом встречаются значительно чаще, чем при спорадических, и обычно проявляются в более раннем возрасте.

Нейросекреторные опухоли могут располагаться в любом отделе симпатического ствола (шейном, грудном, брюшном, малом тазе). Каротидная опухоль представляет собой наиболее часто встречающуюся разновидность параганглиом головы и шеи (согласно литературным данным, она составляет 65–70% от всех параганглиом головы и шеи). Мутация гена сукцинатдегидрогеназы В (SDH) вызывает феохромоцитому симпатическую или парасимпатическую параганглиому, а также карциному почек. Высокая степень злокачественности и внемочечниковых опухолей [11].

Среди параганглиом гормонально-активными являются опухоли, преимущественно локализованные в забрюшинном пространстве. Бессимптомные феохромоцитомы часто обнаруживаются случайно, их распространенность 10–21% [12].

Патогенез и патофизиология

Патогенез при этом заболевании определяется воздействием избытка катехоламинов на органы и системы. Имеет значение качественный состав этих гормонов. При гиперсекреции адреналина преобладают вегетообменные нарушения, а при гиперсекреции норадреналина преимущественно артериальная гипертензия. Последняя связана как с повышением ОПСС, так и с усилением деятельности сердца.

Большинство хромоцитом, исходящих из надпочечников, секретируют норадреналин, реже адреналин. В редких случаях кроме катехоламинов опухоль может секретировать АКТГ, кальцитонин, серотонин, соматостатин, вазоактивный интестинальный полипептид, сильнейший вазоконстриктор — нейропептид Y и другие активные вещества, вызывающие многообразные эффекты [2, 12].

Внемочечниковые феохромоцитомы чаще секретируют адреналин. Изолированная секреция адреналина встречается редко и в основном при МЭН. Продукция дофамина встречается редко, но значительно повышается при феохромообластомах.

В основе патогенеза главных клинических симптомов феохромоцитомы лежит чрезмерный выброс в кровь катехоламинов, которые оказывают негативное действие на сердечно-сосудистую систему и метаболические процессы в организме. Одним из факторов, влияющих на колебания АД при феохромоцитоме, является наличие значительного депо норадреналина в окончаниях симпатических нервов у этих больных, который выбрасывается в кровь при раздражении симпатической нервной системы [13].

Высокая концентрация катехоламинов в крови стимулирует частоту сердечных сокращений, связанную с воздействием гормонов на β_1 -рецепторы сердца. Эти рецепторы чувствительны к норадреналину, адреналин на них практически не действует. В этих случаях может развиваться рефлекторная брадикардия как реакция на более высокую амплитуду повышения АД при избыточном выбросе норадреналина (повышение систолического АД и снижение диастолического АД).

Другим важным компонентом сниженной реакции сосудов на воздействие адреналина является стимуляция адреналином β_2 -адренорецепторов, дающих вазодилатирующий эффект. В этом случае происходит активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что служит причиной артериальной гипертензии (АГ) и в какой-то мере объясняет персистирующую форму АГ у больных с феохромоцитомой.

Стимуляция адренорецепторов повышает тонус сфинктеров желудочно-кишечного тракта, нарушая моторную функцию. Эти эффекты приводят к возникновению у больных феохромоцитомой хронических запоров.

Усиленное потоотделение, особенно выраженное во время приступа, связано со стимуляцией α -адренорецепторов потовых желез кожи. Активация β -адренорецепторов в поджелудочной железе увеличивает высвобождение глюкагона, а в печени усиливает гликогенолиз, что может формировать нарушение толерантности к глюкозе и даже в отдельных случаях сахарный диабет. Обратный эффект наблюдается при раздражении α -адренорецепторов в поджелудочной железе.

Гиповолемия при феохромоцитоме является одним из ведущих синдромов, которая связана с нарастанием периферического сосудистого сопротивления и эффекта шунтирования [3].

В патогенезе изменений сердечно-сосудистой системы важную роль играет возникновение на фоне гиперкатехоламинемии морфологических изменений в миокарде. Электрокардиографические и лабораторные признаки разрушения кардиомиоцитов не являются специфичными.

Клиническая картина

Симптомы заболевания вызваны избыточной продукцией феохромоцитомой надпочечников адреналина и норадреналина и их системным влиянием на различные органы. Многообразие эффектов этих гормонов связано с постоянным или приступообразным выбросом катехоламинов в синаптическую щель, что определяют пеструю картину заболевания. Основными признаками болезни являются АГ, нервно-психические кризы, нарушение углеводного обмена.

Согласно современной классификации феохромоцитом выделяют [9]:

- 1) клинически выраженное течение:
 - а) параксизмальная форма (гипертонические кризы возникают на фоне нормального АД);
 - б) персистирующая форма (стойкое АД);
 - в) смешанная форма (стойкая гипертония прерывается кризисными приступами еще большего повышения АД);
- 2) бессимптомное течение;
- 3) атипичное течение.

Наиболее типичным клиническим проявлением феохромоцитомы служит гемодинамический криз, который возникает спонтанно, а в некоторых случаях провоцируется переохлаждением, физическими или эмоциональными нагрузками, травмами, пальпацией опухоли, приемом лекарств. Эти кризы характеризуется внезапным повышением систолического АД до 200–250 и даже 300 мм рт. ст., сопровождаются профузной потливостью, тошнотой, рвотой, резкими болями в животе. При приступе с различной частотой отмечаются расширение зрачков, головные боли, боли в пояснице и эпигастральной области. Возникает чувство безотчетного страха, ощущение внутренней дрожи. Отмечаются бледность кожных покровов или, напротив, покраснение лица. Эти симптомы больше характерны для больных с опухолями, которые секретируют адреналин.

Появление «мраморного» кожного рисунка может свидетельствовать о нарушении периферической микроциркуляции во время приступа. Частым симптомом во время приступа является снижение остроты зрения, двоение в глазах.

У отдельных больных основным симптомом при кризовом повышении АД являются боли в области сердца (сжимающие боли за грудиной), возможно с иррадиацией в плечо, руку, между лопаток. Спазм сосудов конечностей под влиянием катехоламинов может вызывать боль и парестезию.

Одно из самых постоянных клинических симптомов — сердцебиение до 140–180 ударов в минуту, значительно реже — нормосистолия или брадикардия. У некоторых пациентов повышение АД сопровождается нарушением ритма (предсердная и/или желудочковая экстрасистолия, мерцательная аритмия).

Грозным симптомом феохромоцитомы является одышка на фоне криза. Это может свидетельствовать как о возбуждении дыхательного центра при гиперкатехоламинемии, так и о развитии острой левожелудочковой недостаточности, которая проявляется в разной степени, от сердечной астмы до отека легких [3].

Характерным проявлением гипертонического криза при феохромоцитоме служит его кратковременность и так называемая самокупируемость. Одиночный приступ повышения АД, как правило, длится от 5 до 15–20 мин. Он может завершиться выделением большого количества светлой мочи. Из-за кратковременности приступа врачи даже не успевают зарегистрировать истинную степень повышения АД. Частота катехоламиновых приступов может варьировать от нескольких приступов в месяц до нескольких десятков раз в сутки.

При серии же приступов больные отмечают, что колебания АД не зависят от вводимых препаратов. В послеприступном периоде у большинства больных отмечаются нормализация цвета кожных покровов, исчезновение или уменьшение потливости, болевого синдрома, ощущений внутренней дрожи, страха. У отдельных пациентов отмечается императивный позыв на мочеиспускание с обильным выделением мочи (моча, как правило, светлая).

Значительно реже других симптомов при феохромоцитоме встречается провоцирование приступа каким-нибудь внешним фактором: физической нагрузкой, пальпацией опухоли,

переменной позы, обильной едой, продолжительным голоданием, наркозом, эмоциональной травмой.

Одним из наиболее постоянных симптомов в межприступном периоде является головокружение, усиливающееся в вертикальном положении тела (почти 65%). Ортостатическая гипотония может служить неспецифическим симптомом, который тем больше выражен, чем выше амплитуда АД. Этот признак крайне важен для оценки тяжести состояния пациента, так как свидетельствует о гиповолемии. Ортостатическая проба позволяет выявить гиповолемические расстройства с большей точностью, чем активные жалобы пациента на головокружение при вставании с постели. Эти особенности могут быть связаны с подавлением симпатических рефлексов и снижением объема циркулирующей крови [4].

Персистирующая форма характеризуется стойкой АГ, протекающей без кризов. При феохромоцитоме она встречается в 10–50% случаев. Ее трудно разграничить от эссенциальной АГ.

Смешанный вариант клинического течения феохромоцитомы ставится при стабильно сохраняющейся гипертензии, которая прерывается гипертоническими кризами. Такое течение болезней встречается у трети больных.

Избыток секреции адреналина может вызывать преходящую гипергликемию, увеличение липолиза, лейкоцитоз. Снижение толерантности к углеводам может сохраняться и в межприступный период. Сахарный диабет при феохромоцитоме, как правило, не имеет клинически упорного течения.

При изучении глазного дна выявляется спастическая ангиопатия. При феохромоцитоме выраженность изменений глазного дна не соответствует злокачественности течения гипертензии. Описаны наблюдения снижения зрения вплоть до полной его потери. Необходимо отметить, что эти наблюдения описаны в основном у детей и чаще отмечаются при остром нарушении мозгового кровообращения.

Многообразие симптомов при феохромоцитоме указывает на нарушения функций большинства органов и систем. Длительное воздействие высоких концентраций адреналина приводит к усиленному белковому катаболизму, уменьшению мышечной массы и силы, похудению и истощению.

При нарастании частоты всплесков и увеличении секреции катехоламинов в кровеносное русло может возникнуть состояние «неуправляемой гемодинамики», т. е. непредсказуемое чередование эпизодов повышенного и пониженного АД, при котором лекарственная терапия практически не эффективна, а в некоторых случаях ухудшает состояние больного [15].

Основным признаком состояния «неуправляемой гемодинамики» считают тенденцию к прогрессирующей гипотонии. Это явление связано, с одной стороны, с изменением чувствительности адренорецепторов на фоне постоянной интенсивной стимуляции, истощением клеток проводящей системы сердца, а с другой, с изменением механизмов инактивации катехоламинов. Нарушается ритм сердца, который приводит к неэффективному сердечному выбросу на фоне периферической сосудистой гипотонии. Может развиваться катехоламиновый шок.

Попытка пальпации объемного образования в брюшной полости или в области шеи может спровоцировать катехоламиновый криз. У 40% пациентов с артериальной гипертензией обнаруживается гипертоническая ретинопатия различной степени, поэтому больные с феохромоцитомой должны быть проконсультированы офтальмологом. Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) неспецифичны, разнообразны и обычно носят временный характер, обнаруживаясь во время приступов. ■

Окончание статьи читайте в следующем номере.

Ожирение у детей и подростков: проблема, пути решения.

Обзор российских и международных рекомендаций

И. Л. Никитина, доктор медицинских наук

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Рассмотрены проблемы ожирения у детей и подростков и подходы к терапии данной патологии. Отмечается, что наиболее доступным и действенным способом как превенции, так и лечения ожирения у детей и подростков является немедикаментозная терапия, направленная на формирование/модификацию образа жизни не только пациента, но и всего его окружения.

Ключевые слова: дети, подростки, ожирение, избыточная масса тела.

Abstract. The problems of obesity in children and adolescents, and approaches to the therapy of this pathology were considered. It is highlighted that the most accessible and effective way of both prevention, and treatment of obesity in children and adolescents is non-drug therapy directed to formation/ modification of lifestyle not only for the patient, but also for all his/her environment.

Keywords: children, adolescents, obesity, excessive body mass.

Проблема избытка веса и ожирения среди детей и подростков имеет мультидисциплинарный характер и является предметом исследовательского интереса специалистов многих профилей с точки зрения особенностей эпидемиологии, вклада генетики и эпигенетики в генез и представленность клинических фенотипов, а также оценки специфических вариантов коморбидности. С точки зрения специалиста — детского эндокринолога наибольший интерес представляет, наряду с мониторингом распространенности, также понимание влияния данной патологии на метаболизм и ассоциированные кардиоваскулярные риски, на функциональную активность других эндокринных желез с акцентом, при фокусе на детскую и подростковую популяцию, на процессы роста и полового развития.

В течение более 20 последних лет избыток веса и ожирение рассматриваются как первоочередная проблема для здоровья детей как развитых, так и развивающихся стран, тем более что статистика данного периода свидетельствовала о неуклонном росте данной патологии [1]. Так, в США по данным 1999–2000 гг. в возрастной группе от 2 до 19 лет ожирение было диагностировано у 13,9% [2]. По данным ВОЗ (2009), примерно 30 млн детей и подростков имеют избыточную массу тела и около 15 млн страдают ожирением [3]. В России, по результатам проведенных исследований, распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах колеблется от 5,5% до 11,8%, а ожирением страдают около 5,5% детей, проживающих в сельской местности, и 8,5% городских детей [4, 5]. Однако анализ публикаций последних лет свидетельствует об определенных позитивных тенденциях в распространенности избытка веса и ожирения, заключающихся в стагнации и даже некотором снижении в детской популяции. Так, по данным T. Olds и соавт., снижение распространенности ожирения за период с 1995 по 2008 гг. было репортировано в Германии, Дании, Шотландии, Греции и России [6]. В США за период

с 2007–2008 по 2009–2010 гг. отмечалась в целом стабилизация ситуации с отсутствием дальнейшего роста случаев ожирения в детской популяции [7]. Однако ряд авторов отмечали возраст-ассоциированные и гендер-зависимые особенности частоты ожирения. Так, Bluhner и соавт. показали стабилизацию частоты ожирения в группе детей дошкольного возраста (4–7,99 года) по сравнению с более старшими детьми (8–16 лет). Что касается половых различий, то тенденции к уменьшению частоты ожирения были более выражены у девочек, чем у мальчиков [8].

Известно, что ожирение может быть метаболически значимым, т.е. сопровождаться ростом кардиоваскулярной и другой коморбидности, и метаболически незначимым, а именно не несущим высокого риска неблагоприятных событий. При этом как изучение предикторов коморбидности, так и прогнозирование собственно варианта ожирения продолжают представлять исследовательский интерес [9]. В этой связи представляются важными результаты четырех проспективных когортных исследований (Bodolusa Heart Study, Muscatine Study, Childhood Determinants of Adult Health и Cardiovascular Risk in Young Finns Study) со средней продолжительностью $23,1 \pm 3,3$ года. Для сравнения полученных позже результатов участники были разделены на четыре группы: 1-я — нормальный вес в детстве и взрослом возрасте, 2-я — ожирение в детстве и нормальный вес во взрослом возрасте, 3-я — ожирение в детском и взрослом возрастах, 4-я — нормальный вес в детстве и ожирение во взрослом возрасте. Участники 3-й и 4-й групп значительно чаще имели риск сахарного диабета (СД) 2-го типа, артериальной гипертензии (АГ), атерогенной дислипидемии и гипертриглицеридемии. Таким образом, было сделано чрезвычайно важное заключение о дифференцированном кардиоваскулярном и метаболическом рисках при ожирении в разных возрастах — при ожирении в детстве, сохраняющемся во взрослом возрасте, и ожирении у взрослых риски событий были значительно выше, чем в группах с нормальным весом в детстве или ожирением в детстве, которое купировалось во взрослом возрасте [10]. Представленные данные позже нашли подтверждение в ряде других исследований. Так, в исследовании G. Twig et al.,

имевшем целью оценить связь фатальных кардиоваскулярных событий (инфаркт, инсульт, внезапная смерть от неизвестных причин) с индексом массы тела (ИМТ) в позднем пубертате, сделаны выводы о том, что повышение ИМТ в данном возрасте даже в пределах нормальных референсных значений и выше последних (50–75 перцентиль и выше по сравнению с 5–24 перцентилем) был сильно ассоциирован с кардиоваскулярной смертью у молодых взрослых [11].

Особое место в последние годы занимает проблема тяжелого, или так называемого морбидного, ожирения. В настоящее время не существует общепринятого единого определения для данной формы ожирения. Программа национального здоровья и нутритивного обследования (National Health and Nutritional Examination Survey, NHANES) определяет тяжелое ожирение при ИМТ, равном/превышающем 140% от значений 95-го перцентиля для пола и возраста; Центры по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) предлагают диагностировать тяжелое ожирение при ИМТ, равном/превышающем 120% от значений 95-го перцентиля для пола и возраста. Отечественные Федеральные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков считают морбидное ожирение при SDS ИМТ $> +4$ [12]. Тяжелое ожирение позволяет предполагать наивысшие риски коморбидности наряду с наибольшими трудностями в оказании эффективной лечебной помощи. Действительно, опубликованные в 2015 г. результаты исследования в структуре NHANES оказались весьма тревожными. Был констатирован рост тяжелых форм ожирения среди детей и молодых взрослых в возрасте 3–19 лет. Удельный вес ожирения с ИМТ $\geq 120\%$, но $< 140\%$ от 95-го перцентиля, или ≥ 35 кг/м² составил 11,9%, с ИМТ $\geq 140\%$ от 95-го перцентиля, или ≥ 40 кг/м², составил 4,8% среди 8579 обследованных (избыток веса в данной группе составил 46,9%, ожирение с ИМТ ≥ 95 -го перцентиля, но менее 120% — 36,4%). Степень кардиоваскулярного риска (по значениям систолической и диастолической АГ, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, снижению ЛПВП, повышению уровня гликированного гемоглобина) возрастала с нарастанием тяжести ожирения и была наивысшей в группе с ИМТ $\geq 140\%$ от 95-го перцентиля, значимо преобладая у лиц мужского пола. Было сделано заключение об ассоциации тяжелого ожирения с высоким кардиоваскулярным и метаболическим риском, особенно у лиц мужского пола [13].

Подводя итог данного раздела, следует подчеркнуть накопление значительного количества фактических данных, свидетельствующих о негативном влиянии ожирения с дебютом в детском и подростковом возрасте на продолжительность жизни. Систематический обзор научных публикаций за период с января 2002 по июнь 2010 г. подтверждает данное заключение. Из 28 вошедших в данный обзор публикаций сильные ассоциации детского ожирения с АГ, СД 2-го типа, ишемической болезнью сердца и инсультом в молодом взрослом возрасте подтвердились в 11 исследованиях; в 8 доказана связь с преждевременной смертностью, в 5 — с онкологическим риском. Одно исследование свидетельствовало об ассоциации детского ожирения с манифестацией бронхиальной астмы, еще одно — с поликистозом яичников [14].

В мире в последние годы отмечается тенденция к поступательному движению, направленному на превенцию и борьбу с детским ожирением немедикаментозными способами. Это возможно при обязательном условии объединения усилий медицинских, образовательных, социальных, общественных и прочих структур, в целом направленных на изменения образа жизни в популяции в целом. Ниже мы приводим основные

разделы обновленных в 2017 г. международных клинических рекомендаций, посвященных современным принципам диагностики и лечения ожирения у детей и подростков [2].

В разделе диагностики ожирения следует подчеркнуть дифференцированные подходы к определению ожирения у детей в возрасте до двух лет и старше. Если детям старше двух лет диагноз ожирения устанавливается в соответствии с хорошо известными критериями превышения ИМТ ≥ 95 -го перцентиля для возраста и пола, то в возрасте менее двух лет рекомендуется диагностировать ожирение при превышении веса, должного для роста и пола, 97-го перцентиля по шкале ВОЗ. С точки зрения экономической целесообразности не рекомендуется всем детям с ожирением проводить лабораторное обследование для исключения эндокринных причин ожирения, за исключением случаев задержки роста и темпов роста, не объяснимых семейным потенциалом роста. Также не рекомендуется всем детям с ожирением при обследовании определять уровень инсулина плазмы.

В разделе генетической диагностики предлагается проводить генетическое обследование не всем пациентам, а лишь при экстремально раннем (моложе 5 лет) манифесте ожирения, а также при клинических симптомах известных генетических синдромов (или с изолированной булимией) и/или семейной истории тяжелого ожирения.

Раздел превенции ожирения посвящен подробному изложению немедикаментозных методов лечения ожирения, включая диету, дозированную физическую нагрузку и другие составляющие «здорового образа жизни». В данной части следует особенно акцентировать важность грудного вскармливания. Подчеркивается также значимость участия в профилактике ожирения сотрудников школы и социального окружения. Возможно привлечение специализированной психологической помощи для коррекции пищевого поведения. Также рекомендуется участие медицинских работников в общении с семьей для своевременного выявления возможных стрессовых ситуаций, равно как и в воспитании приверженности в семье к соблюдению правильного режима и особенно своевременному ночному сну во избежание привыкания к избыточному поступлению пищи во время бодрствования в ночное время.

Заключительный раздел посвящен современным возможностям лечения ожирения. Основное место по-прежнему занимают немедикаментозные методы терапии, направленные на активное вмешательство с целью изменения образа жизни, поэтому лечение и профилактика ожирения в этой части имеют много сходного. К ключевым моментам немедикаментозного лечения рекомендации относят работу врача с пациентом и его семьей в наиболее интенсивном режиме первые 3 месяца интервенции с частыми (ежемесячно, лучше еженедельно) контактами, направленную на изменения питания, физической активности, пищевого поведения. Принципы диеты при ожирении хорошо известны; в настоящих рекомендациях сделаны следующие акценты: исключение «фаст-фуда», сладких напитков, ограничение сиропов и продуктов с высоким содержанием фруктозы, ограничение продуктов с высоким содержанием жира детям старше 2 лет, предпочтение фруктам, а не сокам из них, ограничение объема порций, упаковка пищи с определенным количеством калорий пищевых продуктов и т. д. В отношении физической активности рекомендуется минимально 20 мин/сут, оптимально 60 мин/сут иметь физическую нагрузку средней/высокой интенсивности, в целом избегать малоподвижного образа жизни, особенно проведения время у телевизионных экранов и цифровых девайсов, которое рекомендуется ограничить до 1–2 часов/сут [15, 16]. Важную роль в немедика-

ментозной терапии играет психологическая помощь, проведение которой рекомендуется в отношении ребенка с ожирением и всей его семьи, которая заключается в воспитании правильного пищевого поведения, а также своевременном выявлении психологических коморбидностей, которые требуют коррекции и медицинской помощи. В отношении подростков с ожирением рекомендуется оценка их ментальных функций, взаимоотношений со сверстниками и отношения к школьному обучению, выявление эмоциональной нестабильности, депрессии, характера сексуальной активности, выявление злоупотреблений и зависимостей, а также психопатологии у родителей и ближайших родственников. Выявление психологических расстройств должно учитываться при планировании персонализированной помощи подростку с ожирением [17].

Медикаментозная терапия при детском ожирении имеет ограниченные показания. Рекомендуется назначение медикаментозной терапии только при безуспешно проведенном курсе интервенции по изменению образа жизни, после которого продолжается набор веса или прогрессирует коморбидность. Не рекомендуется медикаментозная терапия детям моложе 16 лет с избытком веса, но не имеющим ожирения, если это не касается клинических исследований. В данных рекомендациях предлагается назначение препаратов, одобренных Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA), в обязательном сочетании с модификацией образа жизни, врачами, имеющими опыт в данной области. При этом следует прекратить терапию, если в течение 12 недель приема полной дозы препарата не произошло снижения отношения фактического ИМТ к должностующему для пола и возраста более чем на 4%. В данной ситуации рекомендуется повторное обследование пациента. Среди одобренных FDA препаратов для лечения ожирения у взрослых только блокатор интестинальной липазы орлистат одобрен к применению у детей в возрасте 12–16 лет. Орлистат способен снижать абсорбцию жиров примерно на 30% [18]. Но проведенные исследования показали, что около половины подростков прекратили прием орлистата через 1 месяц лечения, около 75% — через 3 месяца и только 10% продолжили терапию до 6 месяцев [19, 20].

Метформин не одобрен FDA для лечения ожирения. Этот препарат редуцирует продукцию глюкозы печенью, повышает периферическую чувствительность к инсулину и может снижать аппетит. Есть ряд исследований, показавших снижение веса при приеме метформина, однако в среднем снижение ИМТ достигало 1,16 кг/м² при курсе от 6 до 12 месяцев [21]. Метформин может быть полезен при ожирении у детей, принимающих психотропные препараты, или у подростков с синдромом поликистозных яичников. Однако, вследствие невысокого влияния на весовую динамику, метформин не рекомендован в качестве препарата для лечения ожирения [22–24], но может быть рекомендован у детей старше 10 лет для лечения ожирения в сочетании с СД 2-го типа. Другие препараты, одобренные FDA для лечения ожирения у взрослых (топирамат, лираглутид, лоркасерин*, октреотид и др.), не разрешены для применения в педиатрической практике, и их использование может быть ограничено экспериментальными исследованиями. Применение гормона роста одобрено в США и некоторых странах Европы для лечения пациентов с синдромом Прадера–Вилли. При подтвержденном дефиците лептина терапия препаратами лептина у взрослых является весьма эффективной.

Таким образом, из медикаментозных препаратов одобренным для терапии ожирения у детей старше 12 лет как во многих странах мира, так и в России является орлистат [2, 5].

Учитывая рост у детей и подростков морбидных форм ожирения, ассоциированных с коморбидностью, в последние годы в качестве терапевтической опции в особых случаях обсуждается хирургическое лечение ожирения, а именно бариатрическая хирургия. В настоящих клинических рекомендациях определены следующие показания для применения бариатрической хирургии в педиатрической популяции.

1. Пациент-подросток достиг половой зрелости (стадия Таннер 4–5) и конечного прогнозируемого роста, при этом имеет тяжелое ожирение с ИМТ > 40 кг/м² или ИМТ > 35 кг/м² в сочетании с тяжелыми коморбидными состояниями (СД 2-го типа, среднетяжелые или тяжелые ночные апноэ, псевдоопухоль мозга, прогрессирующие ортопедические проблемы, неалкогольная болезнь печени с исходом в фиброз).
2. Ожирение прогрессирует, несмотря на комплаентность пациента и выполнение рекомендаций по модификации образа жизни с/без медикаментозной терапии.
3. Пациент оценивается как приверженный к здоровому образу жизни и мотивирован выполнять соответствующие рекомендации.
4. Специализированное обследование подтверждает отсутствие психических заболеваний, однако может присутствовать психологический дистресс.
5. Оперативное лечение должно быть выполнено опытными бариатрическими хирургами в детском специализированном центре, имеющем мультидисциплинарную группу специалистов, способных обеспечить длительное сопровождение и наблюдение пациента в послеоперационном периоде. В послеоперационном периоде возможно развитие синдрома мальабсорбции с дефицитом ряда микронутриентов (железа, кальция, витаминов группы В и др.), что следует адекватно восполнять; снижение же орексигенного гормона грелина наряду с повышением продукции анорексигенных инкретинов — глюкагоноподобного пептида 1 и пептида YY предиктирует нормализацию аппетита и купирование гиперфагии. Данный вид терапии у подростков до настоящего времени остается экспериментальным в ряде стран мира, однако в последние годы увеличивается опыт наблюдения за исходами в послеоперационном периоде. Опубликованы результаты двух наиболее крупных исследований в этой области — Teen-LABS и AMOS Studies. Согласно заключению первого исследования, через 3 года после операции снижение веса в среднем составило 27%; ремиссия СД 2-го типа была отмечена у 95%, ремиссия предиабета — у 76%, ремиссия дислипидемии — у 66%, ремиссия АГ — у 74% пациентов. Также было отмечено повышение качества жизни, связанное со снижением веса. Однако также были констатированы также побочные эффекты, как дефицит железа у 57%, повторные оперативные вмешательства — у 13% пациентов [25]. Результаты исследования AMOS показали, что через 2 года после бариатрической операции отмечалось улучшение ментальных и эмоциональных функций, позитивно изменилось пищевое поведение, повысились самооценка, настроение и самочувствие у большинства пациентов. Но часть пациентов сохранила серьезную депрессию, что могло бы быть расценено как риск суицида [26]. Таким образом, было сделано заключение о необходимости персонализированного подхода к определению показаний к оперативному лечению ожирения, индивидуальной оценке психотипа пациента с последующим анализом рисков и преимуществ данного вида терапии для конкретного пациента. В целом требуется продолжение

* Препарат в РФ не зарегистрирован.

накопления опыта длительного медицинского сопровождения пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций с целью прогнозирования улучшения отдаленных исходов вмешательства.

Подводя общий итог, следует еще раз подчеркнуть, что ожирение у детей и подростков составляет значительную перманентную эпидемиологическую проблему современного этапа. Выделяют метаболически незначимое и метаболически значимое ожирение, и последнее может сопровождаться СД 2-го типа, ночными апноэ, атерогенной дислипидемией и гипертриглицеридемией, артериальной гипертензией, ортопедическими проблемами, неалкогольной жировой болезнью печени, синдромом поликистозных яичников. Более того, метаболически значимым может оказаться не только ожирение, но избыток веса. В последние годы доказано дифференцированное влияние ожирения на кардиоваскулярные риски и преждевременную смертность, при этом ожирение в детском и подростковом возрасте кратно повышает названные риски, а купирование его в детстве способно их значительно снизить, приравняв со средне-популяционными. Терапевтические возможности в отношении данной патологии остаются по-прежнему достаточно ограниченными в части медикаментозных вмешательств. В педиатрической популяции лекарственная терапия представлена единичными препаратами, не лишенными нежелательных лекарственных реакций, а бариатрическая хирургия пока остается крайним способом оказания помощи при экстремальной степени ожирения в сочетании с коморбидными состояниями. Поэтому наиболее доступным и действенным способом как превенции, так и лечения ожирения у детей и подростков является немедикаментозная терапия, направленная на формирование/модификацию образа жизни не только пациента, но и всего его окружения. Решение данной проблемы возможно при условии объединения усилий медицинских работников, педагогов, социальной службы, психологов и, в конечном итоге, всего населения, ибо изменение образа жизни относится к разряду популяционных воздействий и возможно при формировании новых мотиваций у большинства населения. Представленные в настоящей публикации данные свидетельствуют, что в ряде стран подобная работа и внедрение государственных и общественных программ принесли позитивные изменения, что находит отражение в стагнации или снижении распространенности ожирения в некоторых возрастных группах в течение последнего десятилетия. ■

Литература

1. Wabish M., Tews D., Denzer C., Moss A., Lennertz B., von Schnurbein J., Fisher-Posovszky P. Obesity and Weight regulation: in Ong K., Hochberg Z. (eds): Yearbook of Pediatric Endocrinology 2012. Basel, Karger, 2012. P. 153–175.
2. Styne B. M., Arslanian S. A., Connor E. L., Farooqi I. S., Murad M. H., Silverstein J. H., Yanovski J. A. Pediatric Obesity — Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102 (3): 1–49.
3. Mladovsky P., Allin S., Masseria C. et al. Health in the European Union. Trends and analysis. — Copenhagen: WHO Regional office for Europe, 2009.
4. Петеркова В. А., Ремизов О. В. Ожирение в детском возрасте. В кн.: Ожирение. М., 2004. С. 312–328.
5. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению ожирения у детей и подростков. В кн.: Дедов И. И., Петеркова В. А. (ред.). Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика, 2014. С. 163–183.
6. Olds T., Maher C., Zumin S., Peneau S., Lioret S., Castetbon K., Bellisle, De Wilde J., Hohepa M., Maddison R., Lissner L., Sjöberg A., Zimmerman M., Aeberli I., Ogden C., Flegal K., Summerbell C. Evidence that the prevalence of childhood overweight is plateauing: data from nine countries // Int J Pediatr Obes. 2011; 6 (5–6): 342–349.
7. Ogden C. L., Carroll M. D., Kit B. K., Flegal K. M. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010 // JAMA. 2012; 307 (5): 483–490.
8. Bluher S., Meigen C., Causche R., Keller E., Pfaffle R., Sabin M. Age-specific stabilization in obesity prevalence in German children: a cross-sectional study from 1999 to 2008 // Int J Pediatr Obes. 2011; 6 (2): e199–206.
9. Reinehr T., Wolters B., Knop C., Lass N., Holl R. W. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study // J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100 (1): 301–308.
10. Juonala M., Magnussen C. G., Berenson G. S., Venn A., Burns T. L., Sabin M. A., Srinivasan S. R., Daniels S. R., Davis P. H., Chen W., Sun C., Cheung M., Viikari J. S. A., Dwyer T., Raitakanen O. T. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors // N Engl J Med. 2011; 365 (20): 1876–1885.
11. Twig G., Yaniv G., Levine H., Leiba A., Goldberger N., Derazne E., Ben-Ami Shor D., Tsur D., Afek A., Shamiss A., Haklai Z., Kark J. D. Body-mass index in 2,3 million adolescents and cardiovascular death in adulthood // N Engl J Med. 2016; 374 (25): 2430–2440.
12. Петеркова В. А., Васиокова О. В. с соавт. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. М.: Практика, 2015. 136 с.
13. Skinner A. C., Perrin E. M., Moss L. A., Skelton J. A. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults // N Engl J Med. 2015; 373 (14): 1307–1317.
14. Reilly J. J., Kelly J. Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on mortality and premature mortality in adulthood: systematic review // Int J Obes (Lond). 2011; 35 (7): 891–898.
15. Veldhuis L., van Grieken A., Renders C. M., HiraSing R. A., Raat H. Parenting style, the home environment, and screentime of 5-year-old children; the “be active, eat right” study // PLoS One. 2014; 9 (2): e884–886.
16. Schwartz M. B., Gilstad-Hayden K., Henderson K. E., Luedicke J., Carroll-Scott A., Peters S. M., McCaslin C., Ickovics J. R. The relationship between parental behavior’s and children’s sugary drink consumption is moderated by a television in the child’s bedroom // Child Obes. 2015; 11 (5): 560–568.
17. Rojas A., Storch E. A. Psychological complications of obesity // Pediatr Ann. 2010; 39 (3): 174–180.
18. McDuffie J. R., Calis K. A., Uwaifo G. I., Sebring N. G., Fallon E. M., Hubbard V. S., Yanovski J. A. Three-month tolerability of orlistatin adolescents with obesity-related comorbid conditions // Obes Res. 2002; 10 (7): 642–650.
19. Viner R. M., Hsia Y., Neubert A., Wong I. C. Rise in antiobesity drug prescribing for children and adolescents in the UK: a population-based study // Br J Clin Pharmacol. 2009; 68 (6): 844–851.
20. Sun A. P., Kirby B., Black C., Helms P. J., Bennie M., McLay J. S. Unplanned medication discontinuation as a potential pharmacovigilance signal: a nested young person cohort study // BMC Pharmacol Toxicol. 2014; 15: 11.
21. McDonagh M. S., Selph S., Ozpinar A., Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger // JAMA Pediatr. 2014; 168 (2): 178–184.
22. Morrison J. A., Cottingham E. M., Barton B. A. Metformin for weight loss in pediatric patients taking psychotropic drugs // Am J Psychiatry. 2002; 159: 655–657.
23. Klein D. J., Cottingham E. M., Sorter M., Barton B. A., Morrison J. A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin treatment of weight gain associated with initiation of atypical antipsychotic therapy in children and adolescents // Am J Psychiatry. 2006; 163: 2072–2079.
24. Onalan G., Goktolga U., Ceyhan T., Bagis T., Onalan R., Pabuccu R. Predictive value of glucose-insulin ratio in PCOS and profile of women who will benefit from metformin therapy: obese, lean, hyper or normoinsulinemic? // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005; 123 (2): 204–211.
25. Inge T. N., Courcoulas A. P., Jenkins T. M., Michalsky M. P., Heimrath M. A., Brandt M. L., Harmon C. M., Zeller M. H., Chen M. K., Xanthakos S. A., Horlick M., Buncer C. R. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents // N Engl J Med. 2016; 374 (2): 113–123.
26. Jarvholm K., Karlsson J., Olbers T., Peltonen M., Marcus C., Dahlgren J., Gronowitz E., Jönsson P., Flodmark C. E. Two-year trends in psychological outcomes after gastric bypass in adolescents with severe obesity // Obesity (Silver Spring). 2015; 23 (10): 1966–1972.

Желудочковая экстрасистолия у детей:

классификация, принципы наблюдения и лечения

Т. К. Кручина*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. С. Васичкина**, доктор медицинских наук

К. Б. Алексеева*

Г. А. Новик*, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО СпбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Желудочковая экстрасистолия является частым нарушением ритма сердца у детей. Клиническое течение и прогноз заболевания определяются наличием патологии сердечно-сосудистой системы, устойчивостью и представленностью аритмии, эффективностью терапии. В статье представлена классификация желудочковой экстрасистолии, подходы к назначению антиаритмической терапии и радиочастотной абляции, основанные на имеющихся национальных и международных рекомендациях.

Ключевые слова: желудочковая экстрасистолия, дети, антиаритмическая терапия, радиочастотная абляция.

Abstract. Premature ventricular contractions is a frequent disorder of heart rhythm in children. The clinical course and the forecast for the disease is defined by the presence of cardiovascular system pathology, stability and presence of arrhythmia, and therapy efficiency. The article gives classification of premature ventricular contractions, approaches to prescription of anti-arrhythmic therapy and radiofrequency ablation based on the available national and international guidelines.

Keywords: premature ventricular contractions, children, antiarrhythmic therapy, radiofrequency ablation.

Желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) — это одно из наиболее частых нарушений ритма сердца во всех возрастных группах детей, особенно у подростков. Однако частая ЖЭС и ее «сложные» формы: бигеминия, парная, полиморфная ЖЭС, пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии (до 3 комплексов QRS) встречаются редко [1–3].

Желудочковая экстрасистола — это преждевременное по отношению к основному желудочковому ритму возбуждение сердца, исходящее из источника, расположенного ниже разветвления пучка Гиса (ножки пучка Гиса, волокна Пуркинье, миокард желудочков). Желудочковая экстрасистолия — это повторяющиеся желудочковые экстрасистолы.

КОД ПО МКБ-10: I49.3 Преждевременная деполяризация желудочков.

Классификация ЖЭС строится на основании различных характеристик желудочковых экстрасистол, в первую очередь электрокардиографических, которые используются в формировании диагноза:

1. По наличию заболеваний сердца:

1.1. Органическая.

1.2. Идиопатическая.

2. По частоте:

2.1. Редкая.

2.2. Частая.

3. По циркадной представленности:

3.1. Дневная.

3.2. Ночная.

3.3. Смешанная.

4. По плотности:

4.1. Одиночная.

4.2. Парная (спаренная).

4.3. Три подряд (неустойчивая желудочковая тахикардия).

5. По периодичности:

5.1. Спорадическая.

5.2. Регулярная, аллоритмия (бигеминия — экстрасистола после каждого основного комплекса, тригеминия — экстрасистола после каждых двух основных комплексов, квадригеминия — после каждых трех и т.д.).

6. По форме комплекса QRS:

6.1. Мономорфная (одной формы).

6.2. Политопная (разной формы).

7. По количеству очагов возникновения:

7.1. Монотопная (из одного источника).

7.2. Политопная (из нескольких источников).

8. По времени появления экстрасистол в диастоле:

8.1. Сверхранняя (восходящее колено зубца Т).

8.2. Ранняя (нисходящее колено зубца Т).

8.3. Поздняя (за зубцом Т).

9. По отношению к основному ритму:

9.1. С полной компенсаторной паузой.

9.2. С неполной компенсаторной паузой.

9.3. С угнетением синусового узла.

9.4. Интерполированная (вставочная).

10. По анатомической локализации источника:

10.1. Правожелудочковая (из выходного тракта, верхушки, свободной стенки и т.д.).

10.2. Левожелудочковая.

10.3. Субэндокардиальная.

10.4. Субэпикардиальная.

У детей раннего возраста следует оценивать частоту ЖЭС в процентах от суточного ритма из-за высокой частоты сердечных сокращений базового ритма, у подростков количественная оценка ЖЭС примерно соответствует процентной составляющей от суточного ритма. Частой ЖЭС считают представленность аритмии на уровне более 5–7% от суточного ритма. В большинстве случаев у детей ЖЭС не связана с заболеваниями сердца, т.е. является «идиопатической». Критериями хорошего прогноза клинического течения ЖЭС у детей являются: отсутствие органических заболеваний сердца, отсутствие случаев внезапной сердечной смерти (ВСС) в семье, отсутствие жалоб, редкая ЖЭС, мономорфная ЖЭС, исчезновение ЖЭС на фоне физической нагрузки. При наличии у ребенка с ЖЭС структурных аномалий сердца и заболеваний миокарда прогноз значительно ухудшается. У детей с идиопатиче-

¹ Контактная информация:
tkruchina@gmail.com

Классификация ЖЭС		Таблица
Градация (классы)	По В. Lown, M. Wolf (1971)	По В. Lown, M. Wolf, в модификации М. Ryan (1975)
0	Отсутствие ЖЭС	Отсутствие ЖЭС
1	Мономорфная ЖЭС до 30 в час	Мономорфная ЖЭС до 30 в час
2	Мономорфная ЖЭС более 30 в час	Мономорфная ЖЭС более 30 в час
3	Полиморфная ЖЭС	Полиморфная ЖЭС
4А	Парная ЖЭС	Мономорфная парная ЖЭС
4Б	Желудочковая тахикардия (3 и более подряд ЖЭС)	Полиморфная парная ЖЭС
5	Ранняя ЖЭС (R на T)	Желудочковая тахикардия (3 и более подряд ЖЭС)

ской ЖЭС не доказан риск возникновения желудочковой тахикардии (ЖТ) и риск ВСС, даже при наличии «сложных» форм ЖЭС. Однако не исключено изначальное совместное существование ЖЭС и ЖТ, поэтому одним из важных моментов обследования ребенка с ЖЭС является исключение наличия ЖТ, особенно у детей с такими жалобами, как внезапное ухудшение самочувствия, эпизоды головокружения, обмороки.

В клинической практике часто используют классификацию ЖЭС, предложенную В. Lown и М. Wolf в 1971 г. Следует учитывать, что данная градация ЖЭС была разработана для пациентов с острым инфарктом миокарда. Подразумевалось, что чем выше класс ЖЭС, тем выше риск возникновения фатальных желудочковых аритмий у данных пациентов, поэтому самой опасной была признана ранняя ЖЭС, способная вызвать ЖТ и фибрилляцию желудочков в остром периоде инфаркта миокарда. Для пациентов без острой ишемии миокарда, тем более у детей с идиопатической ЖЭС, ранние желудочковые экстрасистолы не имеют столь важного прогностического значения. Поэтому для детей более предпочтительной выглядит модификация данной классификации по М. Ryan (1975).

Подходы к лечению ребенка с ЖЭС строятся на оценке опасности нарушения ритма сердца и имеющихся жалоб пациента. Дети даже с частой ЖЭС редко жалуются на перебои в работе сердца. Врач отмечает нерегулярный пульс и аритмию при аускультации сердца. ЖЭС нарушает правильность сердечного ритма из-за преждевременности сокращений желудочков и постэкстрасистолических пауз.

Серьезной угрозой частой идиопатической ЖЭС считается возможность развития аритмогенной кардиомиопатии, что наблюдается крайне редко. Динамическое наблюдение за детьми с ЖЭС, проведение контрольной эхокардиографии 1–2 раза в год позволяют контролировать изменения размеров сердца и сократительной способности миокарда, вовремя назначать

лечение. Причинами развития аритмогенной кардиомиопатии, связанной с ЖЭС, может быть ряд факторов: гемодинамическая неполноценность ЖЭС из-за укорочения времени диастолического наполнения желудочков, снижения ударного объема и нарушения перфузии миокарда, желудочковая диссинхрония из-за неправильной последовательности возбуждения миокарда, ремоделирование сердца в результате нарушения ионного обмена в кардиомиоцитах [4–5]. Угроза развития аритмогенной кардиомиопатии повышается при очень частой ЖЭС, когда ее представленность превышает 20–25% от суточного ритма, когда имеются «сложные» формы данной аритмии, например, длительная бигеминия, частые пробежки неустойчивой ЖТ.

В большинстве случаев идиопатическая ЖЭС не требует назначения антиаритмической терапии (ААТ). Ребенок с ЖЭС нуждается в первую очередь в наблюдении, лечении хронических заболеваний, в особенности патологии желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов, нервной системы, опорно-двигательного аппарата. Необходимо нормализовать режим дня, сна, отдыха ребенка, исключить стимуляторы (крепкий чай, кофе, энергетики и т.д.). При гипокалиемии хороший эффект можно ожидать от препаратов калия. Показана витаминотерапия с макро- и микроэлементами.

По нашему опыту, наиболее часто антиаритмическая терапия требуется детям с частой идиопатической ЖЭС (обычно более 20% в сутки) с выявленными признаками снижения сократительной способности миокарда и/или расширения камер сердца, т.е. с начальными признаками аритмогенной кардиомиопатии. При устойчивом характере ЖЭС, неэффективности ААТ рассматривается вопрос о проведении радиочастотной абляции (РЧА) источника ЖЭС. Такое представление соответствует национальным и международным рекомендациям [1, 6, 7]. В подробном документе о лечении желудочковых аритмий у детей без заболеваний сердца, разработанном совместно специалистами Общества дет-

ской и врожденной электрофизиологии (Pediatric and congenitalelectrophysiology society, PACES) и Общества нарушений сердечного ритма (Heart Rhythm Society, HRS), одобренном Американским колледжем кардиологов (American College of Cardiology, ACC) и Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP), предложен следующий алгоритм выбора метода лечения [6]:

Показания класса I:

1. Пациенты с бессимптомной частой ЖЭС или ускоренным идиовентрикулярным ритмом, с нормальной сократительной способностью миокарда нуждаются в проведении комплексного обследования, в медикаментозной терапии не нуждаются.
2. У детей с частой ЖЭС, осложненной развитием аритмогенной дисфункцией миокарда, следует рассмотреть вопрос об ААТ или РЧА.

Показания класса IIa:

При наличии у пациента симптомов заболевания, которые коррелируют с частой ЖЭС или ускоренным идиовентрикулярным ритмом, следует рассмотреть вопрос об антиаритмической терапии β-адреноблокаторами или проведении РЧА источника аритмии.

Имеется ряд принципиальных моментов при назначении ААТ у детей. Назначение препарата, подбор дозы осуществляются под контролем ЭКГ. ААТ считается эффективной при уменьшении представленности ЖЭС более чем на 50%, парной ЖЭС более чем на 90%, отсутствии пробежек ЖТ. Препаратом первой линии является пропранолол, он наиболее эффективен при дневной ЖЭС, особенно связанной с физической нагрузкой. Препаратами второй линии являются блокаторы натриевых каналов IC класса (пропафенон, аллапинин), их назначать рекомендуется только в стационаре из-за возможного проаритмогенного эффекта. Аллапинин может быть выбран при сочетании брадикардии и ЖЭС. Амiodарон детям с идиопатической ЖЭС обычно не рекомендуется, при выборе между данным препаратом III класса и возможностью проведения РЧА большинство специалистов в настоящее время выбирают интервенционный вариант лечения как радикальный и более эффективный, чем ААТ. При назначении ААТ следует помнить, что побочные и проаритмогенные эффекты препаратов могут быть значительно опасней, чем ЖЭС, поэтому лечение должно проводиться строго по имеющимся рекомендациям.

Препараты и дозы для ААТ у детей с ЖЭС:

- Пропранолол (Индерал, Анаприлин, Обзидан), неселективный β-адрено-

блокатор (II класс антиаритмических препаратов). Суточная доза — 1–4 мг/кг/сут (2–4 раза в день).

- Пропафенон (Ритмонорм, Пропанорм), блокатор натриевых каналов (IC класс). Суточная доза — 7–15 мг/кг/сут (3 раза в день).

- Аллапинин (IC класс). Суточная доза — 1 мг/кг/сут (3 раза в день).

- Амиодарон, блокатор калиевых каналов (III класс). Суточная доза: доза насыщения — 10 мг/кг/сут (2 раза в день) — 10 дней. Поддерживающая доза — 5 мг/кг/сут.

- Соталол (Соталекс) (III класс). Суточная доза — 1–4 мг/кг/сут (2 раза в день).

У детей с ЖЭС на фоне патологии сердца показано лечение основного заболевания, коррекция метаболических нарушений в миокарде. При частой ЖЭС, рефрактерной к ААТ, осложненной развитием аритмогенной кардиомиопатии, целесообразно рассмотреть вопрос о проведении РЧА. Имеются следующие международные рекомендации по проведению РЧА у детей с желудочковыми аритмиями [6]:

Показания класса I:

Наличие аритмогенной дисфункции миокарда, развившейся на фоне частой ЖЭС. РЧА может быть проведена

при неэффективности ААТ либо может быть первой линией терапии.

Показания класса IIа:

Наличие симптомов заболевания, которые коррелируют с частой ЖЭС или ускоренным идиовентрикулярным ритмом.

Класс III (противопоказания):

1. Бессимптомная ЖЭС, когда не прогнозируется развитие аритмогенной дисфункции миокарда.

2. ЖЭС, обусловленная преходящими причинами: острый миокардит, токсическое влияние медикаментов и т.д.

Таким образом, в большинстве случаев идиопатическая желудочковая экстрасистолия у детей имеет благоприятное течение и не требует антиаритмической терапии. В тех редких случаях, когда частая желудочковая экстрасистолия носит устойчивый характер, плохо переносится ребенком или приводит к развитию аритмогенной кардиомиопатии, приходится прибегать к назначению антиаритмической терапии, которая требует осторожности врача в отношении побочных и проаритмогенных эффектов препаратов. Еще в более редких случаях детям с желудочковой экстрасистолью требуется проведение радиочастотной абляции источника аритмии, что является более эффективным методом лечения, чем антиаритмическая терапия, но имеются

риск осложнений из-за инвазивности процедуры и возрастные ограничения по проведению у детей первых лет жизни. ■

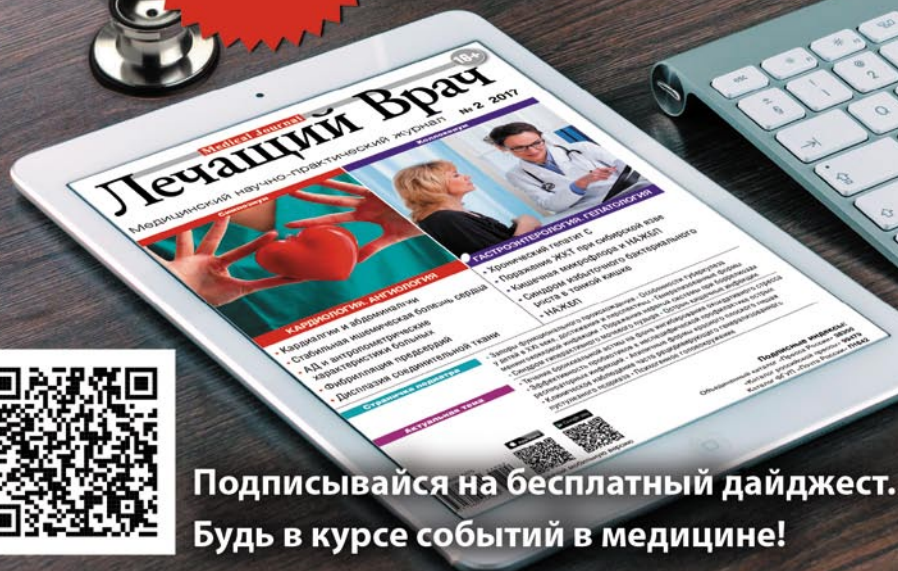
Литература

1. Клинические рекомендации по детской кардиологии и ревматологии / Под ред. проф. М.А. Школьниковой, проф. Е.А. Алексеевой. М., 2011. 503 с.
2. Воробьев А.С. Электрокардиография. СПб: СпецЛит, 2011. 456 с.
3. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Зевальд С.В. и др. Холтеровское мониторирование у здоровых детей первых дней жизни // Кардиология. 2009; 49 (10): 27–30.
4. Молочникова К.Б., Кручина Т.К., Новик Г.А., Гордеев О.Л., Егоров Д.Ф. Идиопатическая желудочковая экстрасистолия у детей: факторы, определяющие прогноз заболевания // Вестник аритмологии. 2017; 88: 52–56.
5. Dabbagh G.S., Bogun F. Predictors and Therapy of Cardiomyopathy Caused by Frequent Ventricular Ectopy // Curr Cardiol Rep. 2017 Sep; 19 (9): 80.
6. Crosson J.E., Callans D.J., Bradley D.J. et al. PACES/HRS Expert Consensus Statement on the Evaluation and Management of Ventricular Arrhythmias in the Child With a Structurally Normal Heart // Heart Rhythm. 2014; 11 (9): e55–78.
7. Бокерия Л.А., Ревинский А.Ш., Голицын С.П. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М.: Новая редакция, 2013. 595 с.



ОДОБРЕНО
ВАК

«ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ» – МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



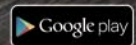
Номера за 2016 год
доступны для скачивания
бесплатно



Подписывайся на бесплатный дайджест.
Будь в курсе событий в медицине!





ЛЕЧАЩИЙ ВРАЧ, ЯНВАРЬ 2018, № 1, www.lvrach.ru

37

ОРВИ. Особенности лечения

Д. Ш. Мачарадзе*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Х. А. Янаева**

В. И. Пешкин*, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО РУДН, Москва

** Медицинский центр «Планета здоровья», Урус-Мартан

Резюме. Острые респираторные вирусные инфекции — наиболее распространенная причина заболеваний у детей и взрослых. Их клинические симптомы — лихорадка, насморк и кашель — самый частый повод к вызову участковых врачей и скорой помощи, особенно у детей. По современным рекомендациям назначение симптоматических препаратов (муколитиков, отхаркивающих, вазоконстрикторов, антигистаминных препаратов и т. п.) имеет строгие ограничения, особенно у детей до 6–12 лет.

Ключевые слова: кашель, острые респираторные вирусные инфекции, фенспирид.

Abstract. Acute respiratory viral infections is the most common cause of illness in children and adults. Their clinical symptoms are fever, running nose and cough, which is the most common cause for calling out doctors and ambulance, especially in children. According to modern recommendations, prescription of symptomatic drugs (mucolytics, expectorants, vasoconstrictors, antihistamines, etc.) has severe limitations, especially in children 6–12 years.

Keywords: cough, acute respiratory infections, fenspiride.

Во всем мире одна из главных причин обращений к педиатру — дети с респираторными заболеваниями, у которых основные жалобы — кашель и повышение температуры. Острые респираторные вирусные заболевания (ОРВИ) — группа заболеваний преимущественно верхних дыхательных путей вирусной этиологии. Наиболее распространенной причиной ОРВИ являются риновирусы (25–40% всех случаев), коронавирусы и вирусы парагриппа; респираторно-синцитиальный вирус чаще всего вызывает острые респираторные инфекции у новорожденных и детей младшего возраста и является частой причиной их госпитализаций, а также детей с хроническими заболеваниями легких и врожденными пороками сердца [1–3].

Вирусные инфекции респираторного тракта, и особенно острый бронхит, играют ключевую роль также в развитии бронхиальной астмы у детей. Так, по данным L. Petrarca и соавт. у 88,7% детей с бронхитом был обнаружен вирус (чаще всего респираторно-синцитиальный вирус), а у 11,3% — несколько вирусов, причем при сочетанной инфекции вероятность развития астмы и степень тяжести ее течения увеличи-

вались вдвое [2]. По последним данным вирусы (в частности, риновирус), а также бактерии, в том числе атипичные (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) являются ведущей причиной обострений бронхиальной астмы у детей и взрослых [4, 5].

Иммунопатофизиологическая реакция, которая развивается после репликации вируса в организме, вызвана повреждением эпителиальных клеток дыхательных путей, активацией дендритных клеток и индукцией Th2-ответа в слизистой оболочке всего респираторного тракта. Индуцированная респираторными вирусами продукция ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, а также лейкотриенов и других медиаторов воспаления может стать основным инициатором аллергических реакций в дыхательных путях [4, 5].

Из-за высокой распространенности и риска развития серьезных осложнений респираторных вирусных инфекций создают значительную нагрузку на систему здравоохранения во всем мире.

Как часто дети могут болеть ОРВИ? И каковы основные причины длительного кашля у них?

В 2008 г. немецкие ученые опубликовали статью, в которой попытались ответить на вопрос: сколько эпизодов респираторных заболеваний можно ожидать у ребенка? [1]. В проспективном когортном исследовании они про-

анализировали частоту респираторных инфекций у 1314 детей, родившихся в 1990 г., на протяжении 12 лет (760 детей). Заключение исследователей: в течение года могут возникать до 11 эпизодов респираторных вирусных инфекций у младенцев, 8 эпизодов — у детей дошкольного возраста и 4 эпизода — в школьном возрасте, и такая частота ОРВИ не должна вызывать необоснованного беспокойства у родителей или каких-то вмешательств из-за подозрения на иммунодефицит со стороны врачей.

В то же время частые повторные эпизоды ОРВИ, особенно нижних дыхательных путей, могут привести к формированию хронических очагов в легких и бронхоэктатической болезни.

Насморк, субфебрильная температура, чихание, кашель и недомогание — наиболее типичные клинические признаки и симптомы вирусных заболеваний (табл.) [3, 6]. В большинстве случаев они появляются в течение первых 3 дней и исчезают к концу недели, хотя кашель может сохраняться несколько недель. Как правило, этиологическим фактором выступают вирусы, тогда как бактерии обнаруживаются менее чем в 10% случаев [6].

Что касается длительности сохранения кашля, то общепринятого определения подострого или хронического кашля у детей и взрослых нет. Обычно в 50% случаев кашель разрешается на 10-й день болезни, а продолжение

Таблица 1

Основные клинические проявления ОРВИ [3]

Признаки	Инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом	Аденовирусная инфекция	Риновирусная инфекция
Возбудитель	Респираторно-синцитиальный вирус	Аденовирусы 1–49 серотипов	Риновирусы 1–114 серотипов
Инкубационный период	3–6 сут	4–14 сут	2–3 сут
Начало	Постепенное	Постепенное	Острое
Течение	Подострое, иногда затяжное	Затяжное, волнообразное	Острое
Ведущий клинический синдром	Катаральный, дыхательная недостаточность	Катаральный	Катаральный
Выраженность интоксикации	Умеренная или слабая	Умеренная	Слабая
Длительность интоксикации	2–7 сут	8–10 сут	1–2 сут
Температура тела	Субфебрильная, иногда нормальная	Фебрильная или субфебрильная	Нормальная или субфебрильная
Катаральные проявления	Выражены, постепенно нарастают	Сильно выражены с первого дня течения заболевания	Выражены с первого дня заболевания
Ринит	Заложенность носа, не обильное серозное отделяемое	Обильное слизисто-серозное отделяемое, резкое затруднение носового дыхания	Обильное серозное отделяемое, носовое дыхание затруднено или отсутствует
Кашель	Сухой приступообразный (до 3 недель), сопровождающийся болями за грудиной	Влажный	Сухой, першение в глотке
Изменения слизистых оболочек	Слабая гиперемия слизистых оболочек	Умеренная гиперемия, отечность, гиперплазия фолликулов миндалин и задней стенки глотки	Слабая гиперемия слизистых оболочек
Физикальные признаки поражения легких	Рассеянные сухие и редко влажные среднепузырчатые хрипы, признаки пневмонии	Отсутствуют. При наличии бронхита — сухие, рассеянные хрипы	Отсутствуют
Ведущий синдром респираторных поражений	Бронхит, бронхиолит, возможен бронхоспазм	Ринофарингоконъюнктивит или тонзиллит	Ринит
Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Может быть полиаденит	Отсутствует
Увеличение печени и селезенки	Симптомы токсического гепатита	Выражено	Отсутствует
Поражение глаз	Отсутствует слезотечение, конъюнктивит	Конъюнктивит, кератоконъюнктивит	Инъекция сосудов склер, век,
Поражение других внутренних органов	Отсутствует	Может быть экзантема, иногда диарея	Отсутствует

кашля до 4 недель следует рассматривать как острый кашель (этиологически наиболее часто он как раз связан с вирусной инфекцией дыхательных путей) [6]. Если кашель продолжается от 4 до 8 недель, то по определению — это затяжной кашель, и основной причиной его могут быть инфекции (вызванные *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, аденовирусами). Так, при коклюше кашель в среднем может длиться 118 дней (от 82 до 154 дней), а при микоплазменной пневмонии до 40 дней. При продолжении кашля более 8 недель следует исключать такие заболевания, как бронхиальная астма, риносинусит, затяжной бактериальный бронхит, желудочно-пищеводный рефлюкс [6–9]. Известно, что воздействие экологических факторов (например,

сырости и особенно табачного дыма и т. п.) связано с более частыми эпизодами кашля у детей. Длительно кашляющий ребенок школьного возраста может иметь психогенный кашель (такие случаи описаны и у взрослых пациентов) [6, 10]. Начало кашля у ребенка неонатального возраста, а также наличие в семье заболеваний дыхательных путей требуют исключения аспирации инородного тела, первичного иммунодефицита, врожденных пороков развития, муковисцидоза, туберкулеза, а также других причин (связанных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, нервными мышечными или неврологическими заболеваниями) [6–10].

В недавно опубликованном руководстве Бельгии по длительному кашлю у детей, эксперты рекомендуют назна-

чать рентгенографию органов грудной клетки и спирометрию (детям старше 6 лет) всем, кто кашляет более 8 недель (класс 2C) [6]. Это позволит исключить инфекцию, аспирацию инородного тела или структурные аномалии дыхательных путей и определить необходимость проведения дополнительных методов обследования (гибкая бронхоскопия, компьютерная томография грудной клетки, аллергологические тесты). Кроме того, хронический кашель связан с длительной бактериальной инфекцией в бронхиальном дереве и развитием таких осложнений, как бронхоэктатическая болезнь (в таких случаях аускультативно обнаруживают асимметричные изменения в легких) (класс 1C) и затяжной бактериальный бронхит (класс 1B) [6].

Клинически затяжной бактериальный бронхит определяют на основании трех критериев: 1) наличия изолированного хронического (> 4 недель) влажного кашля, 2) разрешения кашля после антибиотикотерапии (2-недельного курса амоксициллина/клавулановой кислоты) и 3) отсутствие специфических причин кашля (не связанных со специфическим заболеванием) [6, 11]. В исследовании D. Wurzel и соавт. вирусы были обнаружены в носоглоточном аспирате у 85% пациентов с затяжным бактериальным бронхитом [12].

У взрослых пациентов наиболее распространенными причинами хронического кашля (> 8 недель) были риносинусит, бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неастматический эозинофильный бронхит или комбинация всех этих четырех заболеваний [9].

Кашель (чаще влажный при ОРВИ) при присоединении бактериальных патогенов (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) имеет свои особенности. Так, при атипичном возбудителе — *Mycoplasma pneumoniae* пациента беспокоит длительный кашель (до 4–6 недель) на фоне общей слабости и потливости, а при респираторном хламидиозе — постоянный кашель с отхождением слизистой мокроты, субфебрильная лихорадка, першение в горле. При коклюше после следующих друг за другом серий кашлевых толчков может возникать рвота с отхождением мокроты.

Другая особенность респираторно-вирусных инфекций состоит в том, что на сегодняшний день именно они являются наиболее распространенной причиной лихорадки у детей первых лет жизни и, соответственно, самым распространенным поводом к вызову врача-педиатра (8 из 10 вызовов, а врача скорой медицинской помощи — до 30%) [6, 13, 14].

Лихорадка как физиологическая реакция организма на инфекции сопровождается большинством ОРВИ у детей в течение первого года жизни, которые чаще всего протекают без осложнений [6]. Напротив, эпизоды лихорадки у пациентов с первичным иммунодефицитом сначала появляются в младенческом возрасте (примерно в 20% случаев его диагностируют в зрелом возрасте) и часто сопровождаются тяжелыми инфекциями (нередко вызванными условно-патогенными микроорганизмами) [6, 13, 14]. Циклическая нейтропения и синдром

PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome — периодическая лихорадка, афтозный стоматит, фарингит и аденит) впервые проявляются также в раннем возрасте, бессимптомный период (почти) всегда одинаковой длины (каждые 3–4 недели), а температура длится в среднем 4 дня [6].

Лечение

Основная проблема лечения ОРВИ — отсутствие эффективных этиотропных противовирусных препаратов. Последние рекомендации по симптоматическому лечению ОРВИ, которые предлагают зарубежные эксперты, для российских врачей в какой-то степени могут быть неожиданными. Особенно, если учесть Руководство Бельгии по длительному кашлю у детей, в котором эксперты напоминают врачам (с учетом классов рекомендаций в доказательной медицине):

- В соответствии с решением Федерального агентства по лекарственным средствам и медицинской продукции (Federal agency for medicines and health products, FAMHP) ацетилцистеин противопоказан в возрасте до 2 лет, поскольку он может вызвать парадоксальную бронхорею. Другие побочные эффекты препарата: тошнота, рвота, диарея.
- Недавно Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, ЕМА) повторно оценило терапевтический индекс (соотношение польза/риск) бромгексина и его метаболита амброксола в педиатрии и предупредило о развитии на них возможной реакции гиперчувствительности и кожных проявлений (редко, но иногда в тяжелой форме). Кроме того, эффективность этих препаратов ограничена.
- Все противокашлевые средства противопоказаны у детей в возрасте до 6 лет, поскольку их польза/риск является неблагоприятным (класс 1В).
- Их использование также не рекомендуется у детей в возрасте 6–12 лет (класс 2В).
- Все муколитики и отхаркивающие средства противопоказаны детям до 2 лет (а гвайфенезин противопоказан детям в возрасте младше 6 лет (класс 1В)).
- Детям в возрасте 6–12 лет не рекомендуется назначать муколитики и отхаркивающие средства (класс 2С).

- Антибиотики рекомендуется назначать при длительном влажном кашле (> 8 недель), если у пациента врач подозревает затяжной бактериальный бронхит (после исключения других причин) (класс 1В).
- Производные терпена противопоказаны детям в возрасте до 30 месяцев, при фебрильных судорогах или поражении аноректальной области (класс 1В).
- В случае длительного кашля следует избегать контакта с раздражителями (табачный дым, плесень и т.д.) (класс 1С) [6].

Если нет признаков основного заболевания, детям с изолированным неспецифическим кашлем не рекомендуется назначать эмпирическую антиастматическую или антирефлюксную терапию или лечение аллергического ринита [6].

Также на основании данных обсервационных и клинических исследований бельгийские эксперты напоминают врачам о пользе и безопасности других препаратов. Побочные действия ароматических органических производных (эфирные масла сосны, чабреца, эвкалипта, камфора, ментол, терпин и терпинеол) включают: местные проявления, неврологические (судороги), ларингоспазм (ментол и эвкалипт), а прием 15 мл эфирного масла эвкалипта может быть даже смертельным. Кодеин и его производные (дигидрокодеин, этилморфин) имеют такие побочные эффекты, как сонливость, угнетение дыхания, запоры, тошнота, отек и зуд кожи. Кодеин частично метаболизируется в морфин и может вызвать зависимость, если назначают длительно. Антигистаминные препараты вызывают сонливость, желудочно-кишечные расстройства, а у маленьких детей спутанность сознания и/или кардиореспираторную недостаточность. Побочные эффекты сосудосуживающих препаратов: неврологические, психические и сердечно-сосудистые (при местном применении) и повышение кровяного давления, беспокойство или заторможенность (при приеме перорально) [6]. С учетом данных литературы роль гастроэзофагеального рефлюкса в происхождении кашля является спорной, а прием антацидов не оказывал никакого эффекта на кашель у детей раннего возраста, имеющих рефлюкс. Диагноз бронхиальной астмы также требует уточнения. Физиотерапия может быть полезна в случае продолжительного влажного кашля. Назначение меда при

кашле может быть эффективным и безопасным, но его следует использовать с осторожностью для детей младше 1-го года из-за незрелости слизистой оболочки кишечника и восприимчивости к спорах ботулизма, которые могут содержаться в меде [6, 15].

Лишь для иммунопрофилактики гриппа имеется трехвалентная (за рубежом четырехвалентная) вакцина, содержащая только один вариант вируса типа В. В связи с этим у вакцинированных лиц остается риск заражения невакциной линией вируса гриппа В [16]. Пациенты, привитые пневмококковой конъюгированной вакциной, имели меньший риск развития затяжного бактериального бронхита [17].

В последнее время появилось новое поколение препаратов от кашля, ингибирующих медиаторы воспаления, к числу которых относится фенспирид (Эриспирус). Доказано, что фенспирид уменьшает проявления бронхоспазма, тормозит продукцию медиаторов воспаления (цитокинов, ФНО- α , производных арахидоновой кислоты, лейкотриенов, гистамина и т. п.) [7–14]. Вместе с тем фенспирид не относится к группе гормональных или нестероидных противовоспалительных препаратов. В соответствии с утвержденными МЗ РФ стандартами фенспирид (сироп в дозировке по 1 ст. ложке 2 раза в сутки после еды) назначают детям в возрасте старше 2 лет: при остром назофарингите; остром ларингите; остром трахеите; ОРВИ легкой степени тяжести; гриппе средней и тяжелой степени тяжести. Показания для назначения фенспирида взрослым те же. Пациентам после 18 лет фенспирид назначают по 1 таблетке (80 мг) 2 раза в день, доза может быть увеличена до 1 таблетки 3 раза в день (240 мг/сут).

Многочисленные публикации в отечественной литературе подтверждают высокую эффективность фенспирида в лечении ЛОР-патологии и кашля у детей и взрослых, что обусловлено оригинальным противовоспалительным механизмом действия препарата, который не является муколитиком или гормоном [17–23]. Появление на фармацевтическом рынке фенспирида важно и с той точки зрения, что польза от лечения антибиотиками острого кашля не подтверждена [24].

Таким образом, учитывая тот факт, что показания для назначения антибиотиков должны быть строгими, особенно при ОРВИ, остром бронхите, а также из-за того, что назначение

муколитиков и отхаркивающих препаратов имеет строгие ограничения в детской практике, фенспирид, благодаря его оригинальному механизму действия, следует использовать при лечении ЛОР-патологии и вирусных инфекций верхних и нижних дыхательных путей у детей и взрослых. Высокая эффективность препарата состоит в уменьшении длительности проявления респираторных симптомов, что, в сочетании с отсутствием серьезных нежелательных лекарственных реакций, позволяет фенспириду занять одно из главенствующих мест в лечении острого и хронического кашля у детей и взрослых. ■

Литература

1. Grüber C, Keil T, Kulig M, Roll S, Wahn U, Wahn V. History of respiratory infections in the first 12 yr among children from a birth cohort // *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:505–512.
2. Petrarca L., Nenna R., Frassanito A. et al. Acute bronchiolitis: Influence of viral co-infection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons // *J Med Virol*. 2017 Dec 11. doi: 10.1002/jmv.24994.
3. Клинические рекомендации «Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых» (Национальное научное общество инфекционистов). М., 2014.
4. Yoshii Y., Shimizu K., Morozumi M. et al. Detection of pathogens by real-time PCR in adult patients with acute exacerbation of bronchial asthma // *BMC Pulm Med*. 2017; 17: 150.
5. Garcia-Garcia ML., Calvo C., Ruiz S. et al. Role of viral coinfections in asthma development // *PLoS One*. 2017; 12 (12): e0189083.
6. Leconte S, Valentin S, Dromelet E., De Jonghe M. Prolonged Cough in Pediatric Population First Line Care, Belgian Guidelines // *Open Respir Med J*. 2017; 11: 54–66.
7. Asilsoy S. Evaluation of chronic cough in children // *Chest*. 2008; 134: 1122–28.
8. Chang A., Oppenheimer J., Weinberger M. et al. CHEST Expert Cough Panel. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest*. 2017; 152: 607–17.
9. Irwin R., French C., Chang A., Altman K. CHEST Expert Cough Panel. Classification of Cough As a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report // *Chest*. 2017; Nov 10.
10. Kirschen G., Kirschen H., Gabalski E. et al. Successful use of guanfacine in a patient with chronic refractory cough: A case report // *Respir Med Case Rep*. 2017; 22: 268–270.
11. Paul S. Recognition and management of children with protracted bacterial bronchitis // *Br J Hospital Medicine*. 2015; 76: 368–04.
12. Wurzel D., Marchant J., Yerkovich S. et al. Prospective characterization of protracted bacterial bronchitis in children // *Chest*. 2014; 145: 1271–78.
13. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при острой лихорадке у детей. Лихорадочные синдромы у детей: рекомендации по диагностике и лечению // Под общ. ред. А. А. Баранова, В. К. Таточенко, М. Д. Бакрадзе. — М.: Союз педиатров России, 2011. 211 с.
14. Kallinich T., Gattorno M., Grattan C. et al. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? // *Allergy*. 2013; 68: 285–296.
15. Ayazi P., Abolfazl Mahyar A., Yousef-Zanjani A. et al. Comparison of the Effect of Two Kinds of Iranian Honey and Diphenhydramine on Nocturnal Cough and the Sleep Quality in Coughing Children and Their Parents // *PLoS One*. 2017; 12 (1): e0170277.
16. Skowronski D., Chambers C., De Serres G. et al. Age-Related Differences in Influenza B Infection by Lineage in a Community-Based Sentinel System, 2010–2011 to 2015–2016, Canada // *J Infect Dis*. 2017; 216: 697–702.
17. Priftis K., Litt D., Mangani S. et al. Bacterial bronchitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae* in children — the impact of vaccination // *Chest*. 2013; 143: 152–57.
18. Малахов А. Б., Tenne H. A., Шаталина С. И., Дронов И. А., Сапунова А. В. Применение фенспирида в лечении детей с острыми респираторными инфекциями // *Фарматека*. 2016; 1: 76–79.
19. Руженцова Т. А. Противовоспалительная терапия острых респираторных заболеваний // *Лечащий Врач*. 2017, № 9. С. 20.
20. Панасенко Л. М. Краснова Е. И., Семенникова С. А., Задорина-Хуторная Е. В. Кашель, место фенспирида в терапии (детская, взрослая практика) // *Лечащий Врач*. 2017, № 12. С. 68–72.
21. Tenne H. A. Программа «Эльф»: эффективность и безопасность использования Эреспала при острых респираторных заболеваниях у детей // *Consilium Medicum* (прил. 1). Педиатрия. 2005; 1: 29–32.
22. Коровина Н. А., Овсянникова Е. М., Далилова И. Е. Комплексная терапия obstructивного бронхита с применением Эреспала (фенспирида) у детей раннего возраста // *Клин. фармакология и терапия*. 2001; 5: 1–4.
23. Самсыгина Г. А., Фитилев С. Б., Левин А. М. Результаты многоцентрового исследования эффективности фенспирида гидрохлорида (Эреспала) при лечении острой респираторной инфекции у детей раннего возраста // *Педиатрии*. 2002; 2: 81–85.
24. Smith S., Fahey T., Smucny J., Becker L. Antibiotics for acute bronchitis // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014.

Опыт использования комплекса природных терпенов для профилактики и лечения заболеваний респираторного тракта в дошкольном возрасте

А. М. Закирова*, ¹, кандидат медицинских наук

Т. Г. Фетисова**

Л. Ф. Рашитов**, кандидат медицинских наук

Э. Л. Рашитова*

* ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ, Казань

** ФГБОУ ВО КФУ, Казань

Резюме. Авторы поделились опытом использования комплекса природных терпенов с целью профилактики заболеваний респираторного тракта у детей дошкольного возраста, находящихся в организованных коллективах. Проведено обследование 7129 детей в возрасте 3–7 лет, которое включало: осмотр педиатра, анализ анамнестических данных, заполнение листа наблюдения, проведение полимеразной цепной реакции на наличие вируса Эпштейна–Барр в мазках из носоглотки до и после исследования.

Ключевые слова: дети, терпеноиды, профилактика, вирус Эпштейна–Барр, полимеразная цепная реакция, острое респираторное заболевание.

Abstract. The authors shared experience of using a complex of natural terpenes to prevent respiratory tract diseases in preschool children in organized groups. A total of 7129 children aged 3–7 years were examined, which included: a pediatrician examination, anamnestic data analysis, an observation sheet filling, a polymerase chain reaction for the presence of Epstein–Barr virus in nasopharyngeal swabs before and after the examination.

Keywords: children, terpenoids, prophylaxis, Epstein–Barr virus, polymerase chain reaction, acute respiratory disease.

В современном мире отмечается увеличение заболеваний верхних дыхательных путей с непрерывно рецидивирующим течением и при этом тенденция к низкой эффективности проводимого симптоматического и антибактериального лечения. К ключевым причинам, формирующим хронизацию заболеваний, относятся системные и местные иммунные нарушения. По данным литературы, среди иммунопатологических процессов выделяют нарушения механизмов иммунорегуляции, вследствие влияния разнообразия факторов, в частности, агентов инфекционной природы. В настоящее время роль вирусиндуцированной иммунопатологии в формировании исходов болезней привлекает многих исследователей [1].

Среди воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей более 70% приходится на вирусные инфекции, в том числе герпетической природы. Необходимо отметить, что лидирующие позиции в инфектологии принадлежат заболеваниям ЛОР-органов, возникающим при реактивации вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) [2]. Данный факт можно объяснить различными путями передачи ВЭБ и повсеместно встречающимся наличием ВЭБ, а также целым рядом инициируемых им заболеваний, нередко формирующих хронизацию процесса. Этому способствуют его высокая мутабельность и способность подавлять клеточный иммунитет. Несмотря на это, до сих пор в детской практике остаются дискуссионными разнообразие клинических проявлений и иммунопатологические реакции, сопровождающие хронические Эпштейна–Барр-вирусные инфекции [3, 4].

Особенности репликации ЭБВИ, необходимость непрерывного достраивания доминирующей цепи обуславливают многообразие иммунных нарушений и нередко вызывают предпосылки вероятных ошибок, гетерогенность и вариативность вируса. У ВЭБ установлено много генов, позволяющих ему «ускользнуть» от иммунной системы человека. Поскольку он является генетическим «паразитом», то основу его взаимосвязи с организмом составляет патологический процесс на клеточном уровне, реализуемый при взаимодействии клеточных и вирусных генов. Выживание ВЭБ реализуется на этапе интеграции инфицированных лимфоцитов с геномом и представляет условия для запуска аутоиммунных изменений, активации свободных радикалов и провоспалительных цитокинов, с последующим формированием осложнений со стороны функционирования различных органов и систем [1].

¹ Контактная информация:
azakirova@gmail.com

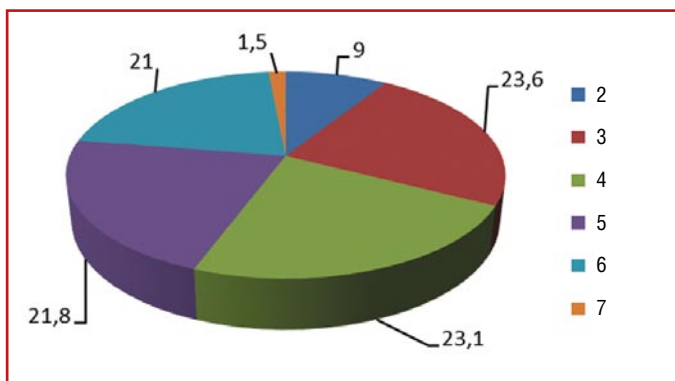


Рис. 1. Возраст обследованных детей — девочки

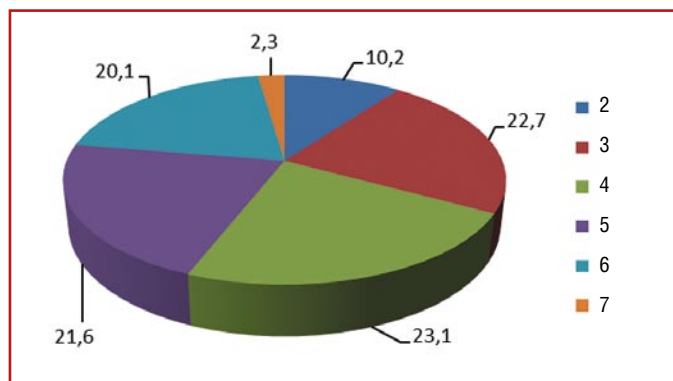


Рис. 2. Возраст обследованных детей — мальчики

Известно, что ВЭБ является причиной развития инфекционного мононуклеоза (ИМ). Несмотря на то, что ИМ посвящено достаточно много научных трудов, проблема его по-прежнему остается актуальной. Данный факт связан прежде всего с сохраняющейся высокой заболеваемостью ИМ, особенно среди детского населения. Так, в Российской Федерации распространенность ИМ составляет 7,5 случаев на 100 тыс. населения, а в детском возрасте — 34,0 на 100 тыс. [5]. Многообразие клинических проявлений в детской практике обуславливает трудности правильной, своевременной диагностики и проведения дифференциальной диагностики ИМ с мононуклеозоподобными заболеваниями [6]. При этом у детей раннего возраста на догоспитальном этапе частота ошибок варьирует в пределах 40–90%. Разработанные современные диагностические методы позволяют более подробно изучать клинические проявления цитомегаловирусного и герпесвирусного ИМ, а также сочетанных вариантов указанных инфекций [1, 7].

Учитывая все вышеизложенное, авторы особо обращают внимание читателя на возрастные особенности клиники и течения ИМ, вызванного ВЭБ. Постоянным симптомом ИМ в период разгара является гепатоспленомегалия, поскольку возбудитель высокотропен к ткани печени и селезенки, а также приводит к развитию некроза и дистрофии их клеток на фоне повышенной активности процессов регенерации [8]. В остром периоде у детей раннего возраста не отмечается ярких признаков, за исключением клинических проявлений острого респираторного заболевания, сопровождающегося лимфаденопатией. Напротив, у детей старшего возраста данная инфекция характеризуется более выраженной симптоматикой [8].

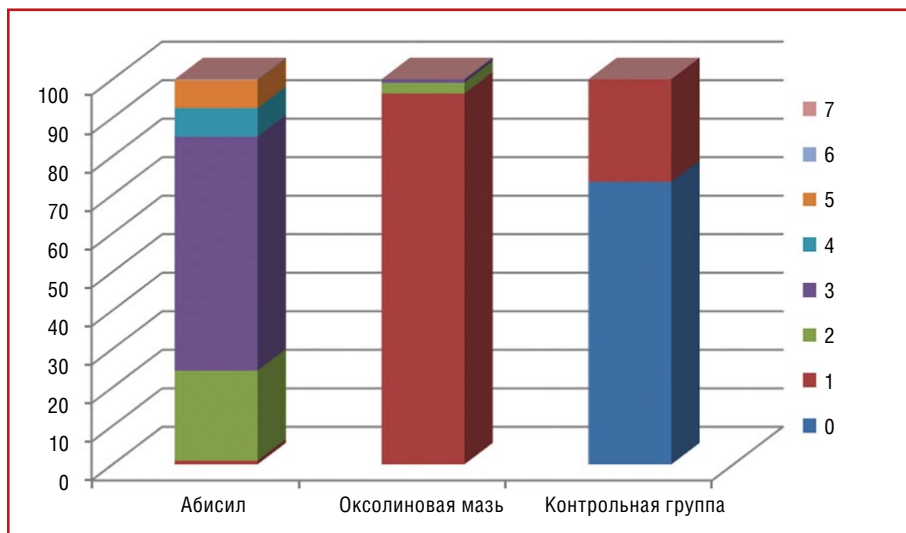


Рис. 3. Количество месяцев приема препарата

Таким образом, ВЭБ поддерживает воспалительный процесс в верхних дыхательных путях, снижает местный иммунитет, пагубно влияет на работу печени и селезенки.

Целью исследования было оценить использование комплекса природных терпенов в профилактике и лечении острых заболеваний респираторного тракта у детей дошкольного возраста.

Материал и методы исследования

До начала исследования получено разрешение Локального этического комитета ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ — выписка из протокола № 9 от 22 ноября 2016 г. Исследование по изучению динамики показателей полимеразной цепной реакции (наличие и последующая элиминация вируса Эпштейна–Барр из верхних дыхательных путей) у дошкольников, подверженных риску частого развития острых респираторных заболеваний на фоне местного использования

профилактических препаратов, проводилось в период с 2016 по 2017 гг. на базе кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО КГМУ МЗ РФ. Проведено амбулаторное обследование 7129 дошкольников в возрасте 3–7 лет, посещающих детские дошкольные учреждения г. Альметьевска. Перед началом исследования, после получения устной и письменной информации, родители детей заполняли информированное согласие. В качестве препаратов были применены Абисил — комплекс терпеноидов и Оксолиновая мазь — действующее вещество диоксотетрагидрокситетрагидронафталин. Как мы уже писали ранее, Абисил является безопасным и эффективным препаратом для пациентов дошкольного возраста [9].

Комплекс обследования включал заполнение листа наблюдения (оформляла медсестра ДДУ), осмотр педиатра,

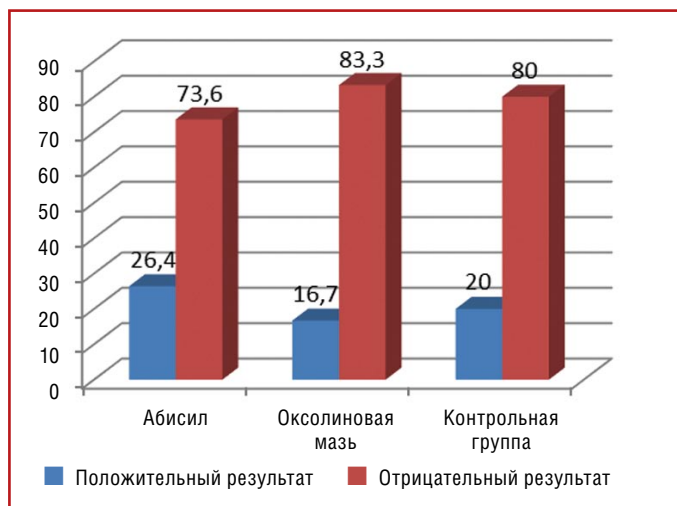


Рис. 4. Количество детей, имеющих положительный и отрицательный результат наличия вируса Эпштейна–Барр до начала применения исследуемых препаратов



Рис. 5. Количество детей, имеющих положительный и отрицательный результат наличия вируса Эпштейна–Барр в конце исследования

изучение анамнестических данных, проведение полимеразной цепной реакции до и после исследования. Медицинская сестра в процедурном кабинете лаборатории «Биомед» проводила забор материала. Согласно условиям хранения, лекарственное средство Абисил хранилось на базах детских дошкольных учреждений.

Обследованные дети были разделены на три группы. В основную (первую) группу вошли дошкольники, которым эндоназально использовался с профилактической и лечебной целью комплекс природных терпеноидов Абисил курсом 1–3 месяцев. Медицинские сестры детских дошкольных учреждений наносили препарат на слизистую оболочку полости носа ватными палочками в виде аппликаций дважды в день утром и вечером в течение пяти дней в неделю (1–2 курса). По завершении курса терапии проводилось обследование детей в динамике. В группе сравнения (вторая группа) после прохождения планового обследования детям проводились профилактические и лечебные мероприятия препаратом Оксолиновая мазь. В группе контроля (третьей группе) детям профилактика и лечение не проводились.

Наличие ВЭБ в верхних дыхательных путях верифицировали методом полимеразной цепной реакции: выявляли ДНК ВЭБ в мазках-отпечатках.

При проведении статистического анализа использовалась программа Statistica 6,0. Вычислялись количественные данные (относительные (%) и абсолютные (n, N)), средние значения (M), стандартное отклонение (SD). Проверка статистических данных и гипотез

по результатам исследования производилась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенный анализ обследованных детей не выявил возрастных и половых различий в исследованных группах — возраст 3–5 лет оказался в примерно равных количествах у девочек и мальчиков (рис. 1, 2).

Дети первой группы применяли комплекс природных терпеноидов для профилактики острых респираторных заболеваний в период осень-зима в большинстве случаев в течение трех месяцев, а дети из второй группы (группы сравнения) в течение месяца использовали Оксолиновую мазь. Анализ по времени приема препаратов (в месяцах) показал более детальную картину (рис. 3).

Видно, что дети основной группы в подавляющем большинстве применяли комплекс природных терпеноидов в течение 1,5, 2 и 3 мес. Дети из группы сравнения использовали препарат в течение 1–1,5 мес. Необходимо отметить, что в ходе исследования дети первой и второй групп в основном не имели пропусков при нанесении препаратов или пропуски составили в общей сложности не более 5 дней.

При ранжировании перенесенных заболеваний у обследованных детей, которым наносили Абисил, встречались следующие: частые острые респираторные заболевания, аденоидит, аллергические заболевания, ринит, трахеит, бронхит; у детей, которые использовали Оксолиновую мазь, регистрировались различные формы острых респираторных заболеваний. В группе контроля отмечались аллергические заболевания,

риниты и острые респираторные заболевания.

Нами проведено исследование по изучению наличия и последующей элиминации ВЭБ из верхних дыхательных путей у дошкольников, подверженных риску частого развития острых респираторных заболеваний на фоне местного использования профилактических препаратов. Так, авторами проанализированы результаты мазков-отпечатков с проведением полимеразной цепной реакции до и после применения различных препаратов, а также в контрольной группе и при их сравнении. Выяснилось, что в основной группе отмечено снижение частоты выявления ВЭБ в мазках-отпечатках детей вдвое ($r = -0,44$; $p < 0,01$), тогда как в группе сравнения этот показатель увеличился, а в группе контроля не изменился (рис. 4, 5).

Более детальный анализ продемонстрирован в каждой группе в отдельности (рис. 6–8).

Мы поставили цель проследить среднее количество дней, необходимое для элиминации вируса Эпштейна–Барр на фоне применения Абисила. Так, положительный результат выявления вируса Эпштейна–Барр сохранялся на фоне приема препарата Абисил в среднем в течение $47,89 \pm 1,79$ дня, тогда как полная элиминация его была достигнута при приеме препарата в среднем в течение $65,51 \pm 2,98$ дня.

Таким образом, анализ данных по использованию препарата Абисил у часто болеющих детей позволяет подтвердить противовоспалительный эффект терпеноидов, выражающийся в положительном влиянии в отношении элиминации вируса Эпштейна–Барр из верхних дыхательных путей.

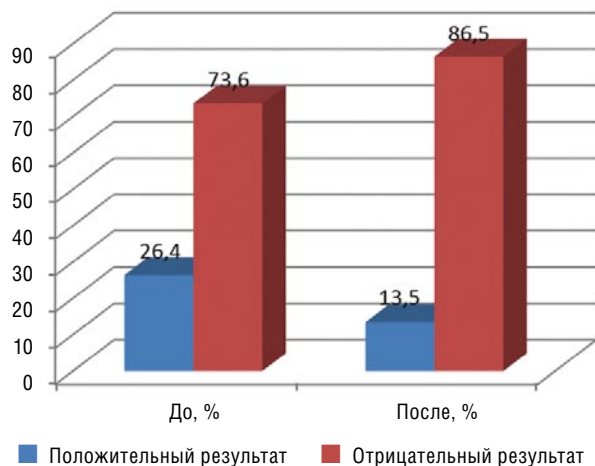


Рис. 6. Количество детей, имеющих положительный и отрицательный результат выявления вируса Эпштейна–Барр до и в конце исследования на фоне применения препарата Абисил

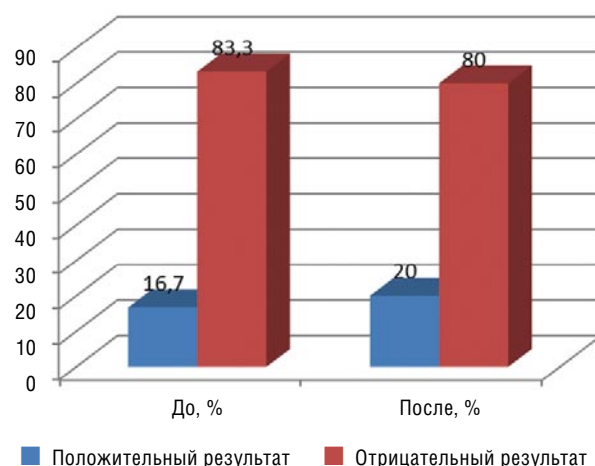


Рис. 7. Количество детей, имеющих положительный и отрицательный результат выявления вируса Эпштейна–Барр до и в конце исследования на фоне применения препарата Оксолиновая мазь

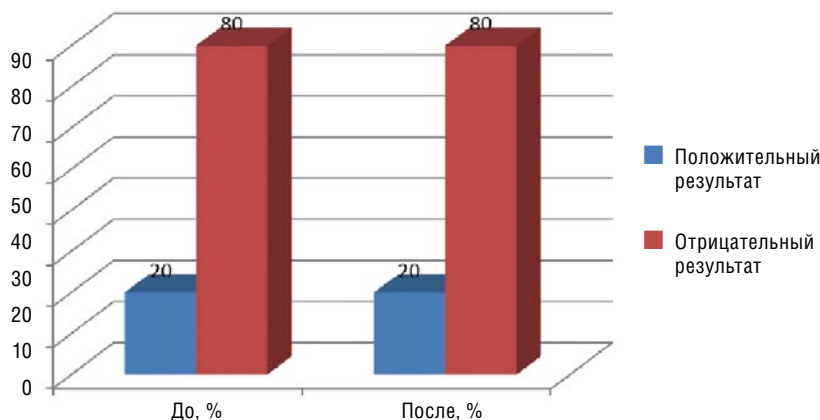


Рис. 8. Количество детей, имеющих положительный и отрицательный результат выявления вируса Эпштейна–Барр в группе контроля

Выводы

- По результатам проведенного исследования мы рекомендуем использовать комплекс природных терпенов с профилактической и лечебной целью эндоназально путем аппликаций ватными палочками на слизистую оболочку полости носа дважды в день в течение 1–3 месяцев.
- В ходе исследования препарат Абисил не проявлял нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, было отмечено положительное влияние его на местный иммунитет верхних дыхательных путей, проявляющееся в полной элиминации вируса Эпштейна–Барр при приеме препарата в течение $65,51 \pm 2,98$ дня.
- Для оптимизации этиологической диагностики необходимо комплексное обследование пациентов методами, позволяющими выявлять антитела к вирусу Эпштейна–Барр в биологиче-

ских средах, особенно забираемых неинвазивным способом, таких как носоглоточные мазки-отпечатки. Для оценки активности хронической Эпштейна–Барр-вирусной инфекции большую диагностическую значимость имеет проведение полимеразной цепной реакции носоглоточных мазков-отпечатков.

- Наличие и персистенция вируса Эпштейна–Барр в ткани небных миндалин проявляется особенностями гуморального ответа в отношении вирусов.
- Проведенное исследование определяет целесообразность использования комплекса природных терпенов у дошкольников, находящихся в организованных коллективах. ■

Литература

- Чеснокова Н. П. О роли недостаточности резистентности и специфических иммунологических механизмов защиты в патогенезе хронического

синусита // Саратовский научно-медицинский журнал. 2007. № 4 (18). С. 40–43.

- Красницкая А. С., Боровская Н. А. Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр-инфекцией // Фундаментальные исследования. 2012. № 4–2. С. 299–305.
- Малашенкова И. К., Дидковский Н. А., Сарсания Ж. Ш. и др. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2003. № 9. С. 32–38.
- Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные представления о защите организма от инфекции // Иммунология. 2000. № 1. С. 61–64.
- Хмилевская С. А., Зайцева И. А., Михайлова Е. В. Эпштейна–Барр вирусная инфекция у детей: Особенности цитокинового ответа и иммунопатологические реакции // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5. № 2. С. 222–226.
- Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри; Пер. с англ. М.: Практика, 2006. 928 с.
- Бабченко И. В., Левина А. С., Седенко О. В., Шарипова Е. В., Власюк В. В., Мурина Е. А., Осипова З. А. Эффективность различных методов этиологической диагностики у часто болеющих детей с хронической Эпштейна–Барр и цитомегаловирусной инфекциями // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009. 2 (37). С. 13–15.
- Ремезкова Р. В., Савина О. Г., Рыбаченко Л. И., Терпугова М. А., Белова И. Я., Гельцер Н. Л., Аманьева Е. В., Свирикова Т. О., Масляко И. А. Клиника Эпштейна–Барр-инфекции у детей в возрастном аспекте // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 4. С. 62–64.
- Закирова А. М., Рашитов Л. Ф., Фетисова Т. Г., Рашитова Э. Л. Медикаментозная профилактика острых респираторных заболеваний в детских дошкольных учреждениях // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 6; <http://www.science-education.ru/article/view?id=27154> (дата обращения: 16.11.2017).

Таблица

Сходство и различие клинических симптомов у детей с ОРВИ и аллергическими заболеваниями верхних дыхательных путей*

Клиническая симптоматика ОРВИ	Клиническая симптоматика аллергических заболеваний дыхательных путей
Повышение температуры, слабость, вялость, чихание, зуд в носу, заложенность носа, ринорея, нарушения обоняния, кашель, першение и боль в горле	Чихание, зуд в носу, заложенность носа, ринорея, нарушения обоняния, кашель
Появление симптомов в эпидемический период (осень-зима)	Симптомы могут быть в течение года (круглогодичный АР) или в период цветения растений (сезонный АР)
Продолжительность болезни 1–1,5 недели	Продолжительность заболевания зависит от вида аллергенов

В. А. Ревякина. Что скрывается под маской ОРВИ с позиции аллерголога? // Лечащий Врач. 2017. № 6.

Таблица

Этиологические факторы ОРВИ и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей*

Вирусы — причина ОРВИ	Аллергены
Грипп (типы А, В, С) Парагрипп (4-го типа) Аденовирус (более 40 серотипов) Респираторно-синтициальный вирус (2 серовара) Риновирусы (113 сероваров) Коронавирус	Домашняя пыль Клещи домашней пыли Пыльцевые аллергены деревьев, сорных трав, злаков Эпидермальные аллергены домашних животных Грибковые аллергены

В. А. Ревякина. Что скрывается под маской ОРВИ с позиции аллерголога? // Лечащий Врач. 2017. № 6.

Таблица

Возможные причины лихорадки, сопровождающей инфекционные и соматические заболевания*

Симптомы	Причина
Лихорадка + геморрагическая сыпь	Бактериемия (менингококковая, гемофильная, стафилококковая инфекции) Геморрагические лихорадки Цитомегаловирусная инфекция (врожденная) Геморрагический васкулит Острый лейкоз Гипопластическая анемия
Лихорадка + сыпь мелкоточечная	Стафилококковая инфекция со скарлатиноподобным синдромом Экстраинтестинальный иерсиниоз
Лихорадка + сыпь мелкоточечная + «земляничный» язык	Скарлатина Болезнь Kawasaki
Лихорадка + пятнисто-папулезная сыпь	Корь Вирусная инфекция Эпштейна–Барр Энтеровирусная экзантематозная лихорадка
Лихорадка + розеолезная или мелкая пятнисто-папулезная сыпь	Краснуха Внезапная экзантема (герпес 6-го типа)
Лихорадка + «нашлепанные» щеки + кружевная эритема	Парвовирусная инфекция В19
Лихорадка + везикулярная сыпь	Герпетическая инфекция кожи Ветряная оспа
Лихорадка + везикулярный фарингит + везикулярная сыпь в области дистальных отделов конечностей	Энтеровирусная инфекция
Лихорадка + афтозный стоматит	Герпетическая инфекция полости рта Гипо- и аплазия костного мозга
Лихорадка + везикулярный фарингит	Энтеровирусная инфекция
Лихорадка + шумное дыхание	Острый обструктивный ларингит Эпиглоттит Заглоточный абсцесс
Лихорадка + лимфоаденопатия	Токсоплазмоз Цитомегаловирусная инфекция Вирусная инфекция Эпштейна–Барр Острая ВИЧ-инфекция Туляремия Туберкулез Острый лейкоз Лимфогранулематоз Неходжкинские лимфомы Саркоидоз Гистиоцитоз
Лихорадка + головная боль + очаговые и/или менингеальные симптомы	Менингит и/или энцефалит Брюшной тиф
Лихорадка + афтозный стоматит + везикулярная сыпь в области дистальных отделов конечностей	Ящур

Ю. Б. Белан, М. В. Старикович. Лихорадка в педиатрической практике // Лечащий Врач. 2013. № 10.

Таблица

Основные клинические проявления ОРВИ*

Признаки	Инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом	Аденовирусная инфекция	Риновирусная инфекция
Возбудитель	Респираторно-синцитиальный вирус	Аденовирусы 1–49 серотипов	Риновирусы 1–114 серотипов
Инкубационный период	3–6 сут	4–14 сут	2–3 сут
Начало	Постепенное	Постепенное	Острое
Течение	Подострое, иногда затяжное	Затяжное, волнообразное	Острое
Ведущий клинический синдром	Катаральный, дыхательная недостаточность	Катаральный	Катаральный
Выраженность интоксикации	Умеренная или слабая	Умеренная	Слабая
Длительность интоксикации	2–7 сут	8–10 сут	1–2 сут
Температура тела	Субфебрильная, иногда нормальная	Фебрильная или субфебрильная	Нормальная или субфебрильная
Катаральные проявления	Выражены, постепенно нарастают	Сильно выражены с первого дня течения заболевания	Выражены с первого дня заболевания
Ринит	Заложенность носа, обильное серозное отделяемое	Обильное слизисто-серозное отделяемое, резкое затруднение носового дыхания	Обильное серозное отделяемое, носовое дыхание затруднено или отсутствует
Кашель	Сухой приступообразный (до 3 недель), сопровождающийся болями за грудиной	Влажный	Сухой, першение в глотке
Изменения слизистых оболочек	Слабая гиперемия слизистых оболочек	Умеренная гиперемия, отечность, гиперплазия фолликулов миндалин и задней стенки глотки	Слабая гиперемия слизистых оболочек
Физикальные признаки поражения легких	Рассеянные сухие и редко влажные среднепузырчатые хрипы, признаки пневмонии	Отсутствуют. При наличии бронхита — сухие, рассеянные хрипы	Отсутствуют
Ведущий синдром респираторных поражений	Бронхит, бронхиолит, возможен бронхоспазм	Ринофарингоконъюнктивит или тонзиллит	Ринит
Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Может быть полиаденит	Отсутствует
Увеличение печени и селезенки	Симптомы токсического гепатита	Выражено	Отсутствует
Поражение глаз	Отсутствует слезотечение, конъюнктивит	Конъюнктивит, кератоконъюнктивит	Инъекция сосудов склер, век,
Поражение других внутренних органов	Отсутствует	Может быть экзантема, иногда диарея	Отсутствует

* Д. Ш. Мачарадзе, Х. А. Янаева, В. И. Пешкин. ОРВИ. Особенности лечения // Лечащий Врач. 2018. № 1.

Стихи, помогающие снять напряжение ребенка во время осмотра

Щечка, небо, язычок,
Щечка, зубки... Ты волчок?!
Нет? Тогда скажи мне: «А-а».
Мы с тобой теперь друзья!

Подними скорей рубашку —
Мы поищем тут букашку!

Вкусняшек столько съел твой ротик,
Что вызвал доктора животик.
И вот теперь животик в строй

Мы должны вернуть с тобой.
Чтобы он больше не болел,
Чтоб еще вкусняшки ел.

Иногда бывает так — звук застрянет в ушке,
И потом мешает спать, роясь под подушкой.
Надо нам его поймать и вытащить скорее,
Чтобы ушко не сказало: «Спасите, я болею!»

М. А. Половинкин

IgA-нефропатия при системных заболеваниях, персистирующих инфекциях, хронических болезнях печени (обзор литературы)

А. Ю. Николаев¹, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Малкоч, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

Резюме. В обзоре анализируются особенности вторичной IgA-нефропатии, осложняющей пурпуру Шенлейна–Геноха, серонегативные спондилоартриты, глютенную энтеропатию, HCV-инфекцию, ВИЧ-инфекцию, цирроз печени, наследственные нефриты.

Ключевые слова: вторичная IgA-нефропатия, персистирующие инфекции, цирроз печени, наследственные нефриты.

Abstract. The review discusses peculiarities of secondary IgA-nephropathy, complicating Henoch–Schonlein purpura, spondyloarthropathies, gluten enteropathy HCV infections, AIDS, liver cirrhosis, hereditary nephritis.

Keywords: IgA-nephropathy, persistent infections, liver cirrhosis, hereditary nephritis.

IgA-нефропатия (болезнь Берже) — одна из самых частых форм хронического брайтова нефрита, отличающаяся гематурией с медленным прогрессированием в хроническую болезнь почек (ХБП). Среди больных терминальной уремией, сегодня находящихся на заместительной почечной терапии, у каждого четвертого диагностируется IgA-нефропатия [1]. Более редкие формы IgA-нефропатии характеризуются такими признаками активности, как высокая протеинурия, диффузная пролиферация мезангия, пролиферация эндотелия капилляров клубочков, экстракапиллярная пролиферация, гломерулярные депозиты фибрина, выраженный фокальный гломерулосклероз [2, 3].

Трактовка впервые обнаруженной IgA-нефропатии часто затруднительна. IgA-нефропатия выступает не только как форма распространенного брайтова нефрита, но часто должна расцениваться как «почечная» маска системных заболеваний (геморрагический васкулит, анкилозирующий спондилоартрит), персистирующих инфекций (ВИЧ-инфекция, HCV-инфекция, туберкулез), цирроза печени (ЦП), заболеваний кишечника (целиакия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит — НЯК), тяжелых форм кожных заболеваний —

псориаз, герпетический дерматит (см. табл.) [4–6].

Дальнейшее изучение этиологии и патогенетических механизмов вторичных IgA-нефропатий перспективно для разработки новых методов лечения и профилактики болезни Берже.

IgA-нефропатия при хронических заболеваниях печени

IgA-нефропатия при HCV-инфекции

Для IgA-нефропатии при HCV-инфекции более характерна поздняя манифестация — после многолетнего медленного формирования вирусного ЦП, когда нарушается деградация IgA в печени и формируется инсулинорезистентность. Значительно раньше (на стадии хронического гепатита) формируется вирусный мембрано-пролиферативный нефрит (МБПГН). Поэтому от характерных проявлений IgA-нефропатии в виде гематурии с умеренной протеинурией на фоне нормотензии необходимо отличать криоглобулинемический МБПГН с рецидивами острого нефритического синдрома (ОНС), а также иммунотактоидный нефрит [7, 8]. При этом важное диагностическое значение имеет обнаружение криоглобулинемии смешанного II типа (СКГ II) с выраженной репликацией вируса гепатита С [9]. Криоглобулинемический МБПГН и иммунотактоидный нефрит отличаются ускоренным прогрессированием или развитием быстропрогрес-

сирующего нефрита. Крайне неблагоприятен прогноз при HCV позитивной тромботической тромбоцитопенической пурпуре с злокачественной гипертензией (ЗГ) и прогрессирующей энцефалопатией.

IgA-нефрит при алкогольном циррозе печени

При алкогольном декомпенсированном ЦП признаки IgA-нефропатии обнаруживаются у каждого десятого больного. При этом механизмы нарастания в крови уровня IgA и IgA-содержащих иммунных комплексов, обусловленные снижением печеночной деградации IgA при прогрессировании цирроза [10], проявляются типичной картиной латентного нефрита с гематурией [11, 12]. Стойкая гипертензия наблюдалась в 15–20%, чаще носит контролируемый характер, ассоциируется с хроническими нарушениями пуринового обмена [13]. У половины больных алкогольным гематурическим нефритом обнаруживается кальцинирующий панкреатит, алкогольная кардиомиопатия, периферическая полинейропатия. Течение почечного процесса медленно прогрессирующее или рецидивирующее [13]. Рецидив нефрита развивается у 30% больных в первые сутки после алкогольного эксцесса, нередко ассоциирован с атакой острого алкогольного гепатита и напоминает ОНС. В 5% развивается экстракапиллярный быстропрогрессирующий нефрит (БПГН), наиболее неблагоприятный прогностически. У боль-

¹ Контактная информация:
nikolaev.aleksei2011@yandex.ru

ного с далеко зашедшим портальным ЦП необходимо дифференцировать прогрессирующую IgA-нефропатию с гепаторенальным синдромом, алкоголь-парацетамоловым синдромом, а также с отравлениями суррогатами алкоголя (гликолин, метиловый спирт, дихлорэтан).

IgA-нефропатия при ВИЧ-инфекции

У ВИЧ-инфицированных больных [14] белой расы чаще других форм нефрита обнаруживается IgA-нефропатия. Мезангиальные IgA-депозиты обнаруживаются у 8% умерших от СПИДа. Дифференциальную диагностику указанной вторичной IgA-нефропатии следует проводить с такими ВИЧ-ассоциированными формами, как коллабирующий вариант фокально-сегментарного гломерулосклероза, мембранозная нефропатия, люпус-подобный пролиферативный нефрит, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, для которых, в отличие от IgA-нефропатии, характерны тяжелый нефротический синдром (НС), рецидивирующий ОНС или неконтролируемая гипертензия [15, 16].

В 30% ВИЧ-ассоциированной IgA-нефропатии характерна ЗГ. ЗГ сопровождается высокой протеинурией и быстрым прогрессированием в терминальную стадию хронической почечной недостаточности [17]. При этом биопсия почки демонстрировала сочетание мезангиопролиферативного IgA-нефрита с экстракапиллярной пролиферацией в 10–20% клубочков, тяжелым нефроангиосклерозом и фибриноидным некрозом артериол, напоминающим тромботическую микроангиопатию. Выявлена корреляция между тяжестью артериальной гипертензии и нефроангиосклероза, с одной стороны, и степенью вирусной нагрузки (ВИЧ) — с другой. Предполагается, что ЗГ с признаками ТМА обусловлена прямым повреждающим действием ВИЧ на эндотелий почечных артериол.

IgA-нефропатия при серонегативных спондилоартритах

К серонегативным спондилоартритам относятся болезнь Бехтерева, артриты при распространенном псориазе, синдроме Рейтера, НЯК, болезни Крона. Данные формы объединяет патология иммунного отве-

Проявления основного заболевания при вторичных IgA-нефритах		
Основное заболевание	Клинические проявления	Лабораторные признаки
Алкогольная болезнь печени	ЦП, кардиомиопатия, панкреатит, полинейропатия, энцефалопатия	Макроцитарная анемия, гиперурикемия, повышение дециалотрансферрина
Геморрагический васкулит	Кожная пурпура + артриты + абдоминальный синдром	СКГ, васкулиты мелких артерий
Болезнь Бехтерева, Крона, НЯК, псориаз, болезнь Рейтера	Поражение позвоночника, суставов, увеит, конъюнктивит-уретрит, иридоциклит, диарея, гемоколит	Сакроилеит, васкулиты мелких артерий, антиген HLA B27
Целиакия	Диарея с мальабсорбцией, прогрессирующие изменения слизистой тонкой кишки	Доминантный тип наследования, антиглютеновые IgA-антитела
ВИЧ-инфекция	Васкулит, синдром Рейтера, оппортунистические инфекции, диарея с мальабсорбцией	Репликация ВИЧ, иммунодефицит, резистентная анемия
HCV-инфекция	ХГ (ЦП), синдром Рейно, анемия, полиартрит, пурпура, тиреоидит	Репликация ВИЧ, СКГ, гипо-С3-емия, васкулиты, АФС
Синдром Альпорта	Тугоухость, аномалии хрусталика, катаракты	Доминантный тип наследования, стигмы дисэмбриогенеза

та с антигеном гистосовместимости HLA B27 [18]. Общим для всех указанных спондилоартритов является нарушение клеточного иммунитета (CD4-Т-лимфоцитов). Реактивные артриты, ассоциированные с хронической воспалительной диареей (НЯК), хроническим уретритом (синдром Рейтера) характеризуются гиперпродукцией IgA с высоким риском прогрессирования ВИЧ-инфекции, нефропатиями и васкулитами [19]. Среди клинических маркеров — сакроилеит, гемоколит, мальабсорбция, прогрессирующий передний увеит, иридоциклит, конъюнктивит с уретритом [20]. IgA-нефропатия, как правило, проявляется микрогематурией с минимальной протеинурией без стойкой гипертензией и медленным прогрессированием.

Дифференциальная диагностика вторичной IgA-нефропатии должна проводиться с лекарственным хроническим тубулоинтерстициальным нефритом при свойственном сакроилеиту длительном приеме ненаркотических анальгетиков, нестероидных противовоспалительных средств, с хроническим уретритом и пиелонефритом (чаще при синдроме Рейтера). При далеко зашедшем спондилоартрите с нарастанием протеинурии и формированием стойкого НС на фоне тенденции к гипотензии вероятен диагноз генерализованного АА-амилоидоза. Решающее значение в диагностике амилоидной нефропатии имеет биопсия почки или слизистой прямой кишки.

IgA-нефропатия при целиакии

Целиакия (лат. Morbus coeliacus; целиакия) — заболевание, характеризующееся непереносимостью глютена (с сенсибилизацией к нему). При этом всасывающиеся продукты неполного расщепления глютена оказывают токсическое действие на желудочно-кишечный тракт, индуцируют аллергические реакции (вплоть до гляндинового шока), что приводит к гиперрегенераторной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки с развитием синдрома мальабсорбции.

При врожденной форме целиакии прогрессирующее поражение тонкого кишечника с тяжелым синдромом мальабсорбции препятствует росту и развитию ребенка [21]. Непереносимость глютена у взрослых мало изучена. Популяционные исследования последних десятилетий показали, что серологические и гистологические признаки целиакии регистрируются в десятки и сотни раз чаще, чем манифестные формы заболевания [22]. Также целиакия может иметь приобретенный характер, осложняя хронические энтериты.

Поражение почек при целиакии обусловлено циркулирующими иммунными комплексами, содержащими IgA-антитела к белку глиадину, которые способны фиксироваться на мезангиальных клетках с помощью глиадинопосредованных лектиновых связей [23]. По данным многочисленных исследований антиглиадиновые IgA-антитела выявляются у большинства больных с IgA-нефропатией (70–100%),

в то же время типичная целиакия обнаруживается лишь у 3% из них [24–28]. IgA-нефропатия при целиакии проявляется микрогематурией и протеинурией менее 1 г/сутки без гипертензии или может протекать субклинически [29, 30]. Имеются данные о положительном влиянии аглютиновой диеты на течение IgA-нефропатии [23, 31, 32].

IgA-нефропатия при геморрагическом васкулите

Типичным проявлением геморрагического васкулита (пурпуры Шенлейна–Геноха) является сочетание рецидивов кожной геморрагической пурпуры с преходящим поражением крупных суставов, абдоминальным синдромом и поражением почек [33]. Атака абдоминального синдрома может осложниться желудочно-кишечным кровотечением, кишечной непроходимостью. Наблюдаются случаи нетипичного течения: почечная манифестация с отсроченным (на несколько месяцев, иногда — 1–2 года) присоединением артритов вместе с кожно-абдоминальной пурпурой. Учитывая указанные клинические наблюдения и общность патогенетических механизмов IgA-нефрита при геморрагическом васкулите с болезнью Берже, предполагается, что имеют место системная и локальная (почечная) формы одного и того же заболевания [34].

IgA-нефрит Шенлейна–Геноха чаще проявляется микрогематурией в сочетании с протеинурией, не превышающей 1 г/сутки. Гипертензия наблюдается не чаще чем у 15–20% больных [35]. Нефротический синдром формируется в 20–30% случаев чаще на поздней стадии болезни. В 5–10% случаев развивается БПГН с экстракапиллярной пролиферацией [36].

IgA-нефропатия и синдром Альпорта

Синдром Альпорта — наследственный гематурический нефрит с прогрессирующей потерей слуха, наследуемый по доминантному типу и сцепленный с X-хромосомой. Поражение почек, приводящее мужчин к синдрому Альпорта к исходу в терминальную стадию ХБП, не связано с иммунокомплексными механизмами, а обусловлено мутацией генов коллагена БМК клубочков [37, 38]. IgA-нефропатия в семьях носителей патологических генов и больных синдромом Альпорта встречается чаще и протекает с более быстрым прогрес-

сированием. Дифференциальная диагностика IgA-нефропатии с синдромом Альпорта осложняется развитием обоих заболеваний в молодом возрасте и преимущественно у мужчин, а также сходством почечной симптоматики. Для разграничения с IgA-нефропатией имеют ценность инструментальное исследование слуха, выявление аномалий хрусталика и роговицы, иммунологических нарушений, а также генетический анализ и изучение родословной. В сложных случаях применяется биопсия почки [39].

Заключение

В основе формирования аномального IgA-опосредованного иммунного ответа могут быть постэнтероколитическая или урогенитальная инфекция, нарушение печеночной деградации IgA при прогрессирующем ЦП, наследственная предрасположенность, включая носительство генов синдрома Альпорта, гена гистосовместимости HLA B27. Повышение в крови полимерного IgA и IgA-содержащих иммунных комплексов наблюдается у большинства ВИЧ-инфицированных, у пациентов с целиакией, НЯК и у 90% больных псориатическим артритом. Общим для большинства форм вторичной IgA-нефропатии является нарушение функции Т-хелперов (CD4-Т-лимфоцитов) с высоким риском иммунокомплексных осложнений, прогрессирования ВИЧ-инфекции. Полимерный IgA1 демонстрирует антителную активность к HIV-IgG и HIV-IgM [40, 41]. При IgA-нефритах необычно высока инфицированность другими вирусами. Так, от 60% до 80% больных алкогольным ЦП являются хроническими носителями HCV или HBV, что дополнительно усугубляет иммунодефицит. Иммунокомплексная патология реализуется рецидивами кожного васкулита, аортита, увеита, иммунокомплексным нефритом, инфекционными осложнениями. У 30–40% указанных больных выявляются инфицирование микобактериями туберкулеза, стафилококками.

Лечение вторичной IgA-нефропатии в первую очередь зависит от основного заболевания. При этом если при алкогольном циррозе и целиакии могут быть эффективны нелекарственные методы (алкогольная абстиненция, аглютиновая диета), то при ВИЧ+ и при HCV+ IgA-нефропатии показана противовирусная терапия, а при IgA-нефропатии в рамках Шенлейна–Геноховского васкулита или активного спондилоартрита показаны иммуносупрессанты. ■

Литература

1. Berthouix F., Lajoie G., Sugar L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 22: 752–761.
2. Lee H.S., Lee M.S., Lee S.M. Histologic grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revising H.S.L. glomerular grading system Nephrol // Dial. Transplant. 2012; 20: 342–348.
3. Wyatt R.L., Julian B.A. IgA nephropathy // N. Engl. J. Med. 2013; 368: 2402–2414.
4. Ballardie F.W. IgA-nephropathy treatment 25 year on: can we halt progression? // Nephrol. Dial. Transplant. 2004; 19: 1041–1046.
5. Шилов Е. М. Мезангиопролиферативный нефрит. В кн.: Нефрология. Национальное руководство/Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 224–231.
6. Floege A., Eitner F. Current therapy for IgA-nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 22: 1785–1794.
7. Sansonno D., Dammaco F. Hepatitis C virus, cryoglobulinemia and vasculitis immune complex reactions // Lancet. 2005; 5: 227–236.
8. Meyers C.M., Seef L., Stehman-Breen O. Hepatitis C and renal disease: an update // Am. J. Kidney Dis. 2003; 42: 631–657.
9. Ramos-Casas M., Stone J.H., Cid M. The cryoglobulinemias // Lancet. 2012; 379: 340–360.
10. Roccatello D., Picciotto G., Torchino M. Removal system of Ig A and Ig A containing complexes in Ig A nephropathy and cirrhosis patients: the role of asialoglycoprotein receptors // Lab. Invest. 1993; 69: 714–723.
11. Arroyo V. The liver and the kidney: mutual clearance and mixed intoxication // Contr. Nephrol. 2007; 156: 17–23.
12. Козловская Л. В. Поражение почек при алкогольной болезни печени. В кн.: Практическая гепатология / Под ред. Н.А. Мухина. М., 2004. С. 186–187.
13. Николаев А. Ю. Хроническая болезнь почек при алкогольной болезни. В кн.: Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / Под ред. В.С. Моисеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 176–199.
14. Юшук Н., Гаджикулиева М., Волгина Г. Гломерулярные заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов: клиническая и морфологическая оценка // Терапевт. архив. 2012; 11: 30–33.
15. Ryom L., Mockroft A., Kirk O. Predictors of advanced CKD and ESRD in HIV-positive persons // AIDS. 2014; 28: 187–199.
16. Wyatt C.M., Klotman P.E., D Agsti V. HIV-associated nephropathy: clinical presentation, pathology and epidemiology in the era of antiretroviral therapy // Semin. Nephrol. 2008; 28: 513–522.
17. Morales E., Gutierrez-Solis E., Gutierrez E. Malignant hypertension in HIV-associated glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23. P. 3901–3907.

18. *Feltkamp T.E. W., Verians Y.M.* The pathogenesis of HLA B27 associated diseases // *Rheumatology in Europe*. 1995; 24: 45–47.
19. *Espinoza L.R.* There is an association between HIV infection and spondyloarthropathies // *Dis. Clin. North Amer.* 1992; 18: 257–266.
20. Ревматология. Национальное руководство // Под ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. М.: Литтерра, 2008. 600 с.
21. *Бельмер С. В., Малкох А. В.* IgA-нефропатия при целиакии. В кн.: Целиакия у детей / Под ред. С. В. Бельмера, М. О. Ревновой. М.: ИД «Медпрактика-М», 2010. С. 264–268.
22. *Van Heel D.A., West J.* Recent advances in coeliac disease // *Gut*. 2006. Vol. 55. P. 1037–1046.
23. *Coppo R., Amore A., Roccatello D.* Dietary Antigens and Primary Immunoglobulin A Nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1992. Vol. 2. P. S173–S180.
24. *Collin P., Syrjanen J., Partanen J., Pasternack A., Kaukinen K., Mustonen J.* Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy // *Am J Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. P. 2572–2576.
25. *Laurent J., Branellec A., Heslan J.M. et al.* An increase in circulating IgA antibodies to gliadin in IgA mesangial glomerulonephritis // *Am J Nephrol.* 1987. Vol. 7. P. 178–183.
26. *Nagy J., Scott H., Brandtzaeg P.* Antibodies to dietary antigens in IgA nephropathy // *Clin Nephrol.* 1988. Vol. 29. P. 275–279.
27. *Fornasieri A., Sinico P.A., Maldifassi P., Benascorn P., Vegni M., D'Amico G.* IgA-antigliadin antibodies in IgA mesangial nephropathy (Berger's disease) // *Br Med J.* 1988. Vol. 295. P. 78–80.
28. *Rodriguez-Soriano J., Arrieta A., Vallo A., Sebastian M.J., Vitoria J.C., Masdevall M.D.* IgA anti-gliadin antibodies in children with IgA mesangial glomerulonephritis // *Lancet.* 1988. Vol. 1. P. 1109–1110.
29. *Малкох А. В., Бельмер С. В.* Нефропатии при целиакии // *Лечащий Врач*. 2012; 8: 19–21.
30. Нефрология. Практическое руководство по детским болезням / Под ред. В. Ф. Кокопиной, А. Г. Румянцев. М.: Медпрактика, 2005. Т. 6: 306–390.
31. *Ferri C., Puccini R., Longombardo G.* Low-antigen-content diet in the treatment of patients with IgA-nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1993; 8: 1193–1198.
32. *Coppo R., Roccatello D., Amore A.* Effects of gluten-free diet in primary IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.* 1990; 33: 72–86.
33. *Кривошеев О. Г., Гуляев С. В.* Поражение почек при пурпуре Шенлейна-Геноха. В кн.: Нефрология. Национальное руководство / Под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 307–319.
34. *Blanco R., Martinez-Taboada V. M., Rodriguez-Valverde V.* Henoch-Schonlein purpura in adulthood and childhood: two different expressions of the same syndrome // *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 959–864.
35. *Feehally J., Floege J.* IgA nephropathy Henoch-Schonlein nephritis. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 4th ed. Editors: J. Floege, R. Johnson, J. Feehally. Elsevier; Saunders, 2010: 270–281.
36. *Coppo R., Andrulli S., Amore A.* Predictors of outcome in Henoch-Schonlein nephritis in children and adults // *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 993–1003.
37. *Bekheima M.R., Reed B., Gregory M.C.* Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 826–883.
38. *Gross O., Netzer K.O., Lamberg R.* Meta-analysis of genotype-phenotype correlation in X-linked Alport Syndrome // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 1218–1227.
39. *Jais J.P., Knebelman B., Giatras I.* X-linked Alport Syndrome: natural history and genotype — phenotype correlations in girls and women // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2603–2610.
40. *Волгина Г. В., Гаджикулиева М. М.* Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных. В кн.: Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред. А. В. Смирнова, Н. Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 528–561.
41. *Ando M., Yanagisawa N.* Epidemiology, clinical characteristics and management of CKD in human immunodeficiency virus-infected patients // *World J. Nephrol.* 2015; 4: 388–395.



XXV Российский национальный конгресс 9–12 апреля 2018 года «Человек и лекарство»



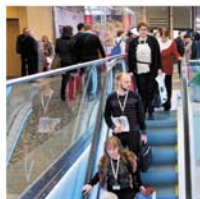
РЕГИСТРАЦИЯ И ЗАЯВКИ УЧАСТНИКОВ НА САЙТЕ:
www.chelovekilekarstvo.ru



ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

- ◆ Предварительная регистрация на сайте chelovekilekarstvo.ru
- ◆ Регистрация во время проведения Конгресса – в холле первого этажа Конгресс-центра.
- ◆ Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

II СЪЕЗД МОЛОДЫХ ТЕРАПЕВТОВ



**СИМПОЗИУМЫ
КОНФЕРЕНЦИИ
СЕМИНАРЫ
ДИСКУССИИ
СТУДЕНЧЕСКАЯ
ОЛИМПИАДА**

- ◆ Выступление с докладом, посвященным результатам собственных исследований
- ◆ Выступление с докладом, посвященным описанию клинических наблюдений орфанных заболеваний
- ◆ Конкурс молодых ученых
- ◆ Конкурс студенческих работ
- ◆ Олимпиада по терапии

- ◆ Тезисы для публикации в Сборнике принимаются до 01 марта 2018 г.
- ◆ Правила подачи тезисов в личном кабинете на сайте chelovekilekarstvo.ru



МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
Краснопресненская набережная, д. 12

Общие вопросы info@chelovekilekarstvo.ru
Участие в Съезде молодых терапевтов smt@chelovekilekarstvo.ru
Заявки на участие в Выставке stend@chelovekilekarstvo.ru
Информационное партнерство press@chelovekilekarstvo.ru
109029, г. Москва, ул. Нижегородская, 32, стр. 4, оф. 202
Тел./факс: +7 (499) 584 4516



www.chelovekilekarstvo.ru

РЕКЛАМА

Роль педиатра в формировании репродуктивного здоровья детей и подростков

Т. В. Отпущенникова*, ¹, кандидат медицинских наук

Л. А. Дерюгина, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Горемыкин, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов

Резюме. Рассмотрены заболевания половой системы у мальчиков, угрожающие репродуктивному здоровью, роль инфекций мочевых путей у детей и подростков в развитии бесплодия, расстройства мочеиспускания. Обсуждаются методы обследования и тактика педиатра при ведении больных.

Ключевые слова: дети, юноши, крипторхизм, гипоспадия, варикоцеле, грыжа, фимоз, расстройство мочеиспускания.

Abstract. We considered diseases of sexual system in boys which threaten their reproductive health, the role of urinary tract infections in children and teenagers in formation of infertility, urination disorders. The methods of examination and tactics in conducting such patients were discussed.

Keywords: children, young men, cryptorchidism, hypospadias, varicocele, hernia, phimosis, urination disorders.

По определению ВОЗ репродуктивное здоровье — это состояние полного физического, психического и социального благополучия, обеспечивающее возможность вести безопасную и эффективную половую жизнь в сочетании со способностью воспроизводить здоровое потомство в количестве и сроки, определенные самим индивидуумом.

Актуальность проблемы сохранения репродуктивного здоровья детей и юношей-подростков обусловлена тем, что около 60% заболеваний и состояний, влекущих мужское бесплодие, имеют корни в детском и подростковом возрасте. По статистическим данным каждый третий мальчик имеет отклонения в состоянии репродуктивного здоровья. Из них каждый десятый рискует оказаться бесплодным. Количество оперативных вме-

шательств на органах репродуктивной системы у детей от 3 до 15 лет составляет 67% от общего числа всех урологических реконструктивно-пластических операций. Возрастает число бесплодных пациентов, точно идентифицировать причину бесплодия которых не удается.

В условиях этапности оказания медицинской помощи именно на педиатра в первую очередь возлагается ответственность выявления патологии органов репродукции и дальнейшей маршрутизации пациента.

Заболевания половой системы, угрожающие репродуктивному здоровью

Заболевания половой системы, угрожающие репродуктивному здоровью: аномалии положения яичек (крипторхизм, эктопия яичка), нарушение формирования пола, патология вагинального отростка брюшины (паховая грыжа, водянка оболочек семенного канатика), атрофия (гипотрофия, гипоплазия, аплазия) гонад, варикозное расширение

вен семенного канатика (варикоцеле), задержка полового развития.

Заболевания половых органов редко когда могут угрожать жизни, однако не вовремя или неправильно леченые, они могут серьезно повлиять на судьбу ребенка. Многие болезни взрослого мужчины — бесплодие, импотенция, нарушения в половой жизни — являются следствием перенесенных в детстве заболеваний. Важно знать, что у здорового новорожденного мальчика яички обязательно должны находиться в мошонке. Если процесс опускания яичка нарушается, то оно может остаться в паховом канале или даже в брюшной полости. Такое состояние яичка называется крипторхизмом. Бывают случаи, особенно если ребенок недоношенный, когда при рождении одно или оба яичка не находятся в мошонке, но опускаются туда в течение нескольких месяцев после рождения ребенка. Чем опасен крипторхизм? В первую очередь влиянием на сперматогенез и как следствие — снижением фертильности или даже развитием стериль-

¹ Контактная информация:
tkatinal@yandex.ru

ности. Наличие крипторхизма не означает неизбежного развития бесплодия. При двустороннем крипторхизме нарушение функции деторождения более вероятно, но не всегда фатально: в случае правильного лечения прогноз рождения детей составляет 30–75%, при одностороннем — 70–90%. У детей, оперированных по поводу крипторхизма в возрасте старше 7 лет, способность к зачатию снижается до 25%.

В тяжелых случаях при отсутствии адекватного лечения крипторхизм может приводить к гипогонадизму (недостаточная выработка мужского полового гормона тестостерона, приводящая к замедлению развития или к отсутствию половых признаков) и бесплодию.

Дети с крипторхизмом в обязательном порядке должны быть всесторонне обследованы, так как для этого заболевания характерно сочетание с другими пороками развития и некоторыми генетическими синдромами. Прослеживается зависимость между сроками оперативного лечения, возрастом больного с крипторхизмом и степенью сохранности фертильности: чем раньше произведена операция и чем меньше возраст мужчины, тем сохраннее функция сперматогенеза.

Ребенок с крипторхизмом начинает осознавать свою аномалию примерно в возрасте 3–6 лет, когда сравнивает свои гениталии с гениталиями своих сверстников. Осознание своей неполноценности ведет к развитию патологических свойств личности: замкнутости, боязни детских коллективов, раздражительности.

Паховая грыжа, киста семенного канатика, водянка оболочек яичка — перечисленные заболевания встречаются у 10% людей, являясь одними из самых частых аномалий, требующих хирургического лечения. Паховые грыжи не относятся к заболеванию половых органов, но причины их возникновения, лечение и осложнения тесно связаны с половой системой мужчины. Кроме того, паховые грыжи встречаются у мальчиков в 8 раз чаще, чем у девочек, так что с полным правом это заболевание можно считать андрологическим. Грыжи, кисты семенного канатика и водянка яичка возникают при нарушении процесса облитерации влагалищного отростка брюшины. Иногда из-за анатомических особенностей строения

трудно бывает правильно определить, что имеется у ребенка (грыжа, водянка яичка или семенного канатика), поэтому ребенок обязательно должен быть осмотрен специалистом.

Варикоцеле — варикозное расширение вен гроздевидного сплетения и семенного канатика. Внешне это заболевание проявляется увеличением пораженной половины мошонки, где определяется клубок из расширенных вен. Заболевание очень распространенное и встречается у 10–20% обследованных детей. Практически всегда варикоцеле имеется слева и впервые проявляется в период полового созревания ребенка — в 12–15 лет. Дети, как правило, не имеют жалоб. Только в редких случаях может отмечаться тяжесть в мошонке или болезненные ощущения при физической нагрузке.

Варикоцеле — одно из самых трудных для изучения заболеваний.

Выделяют три степени развития процесса: при первой степени расширенные вены пальпируются у верхнего полюса яичка, визуальное расширение вен не определяется. При второй степени расширенные вены доходят до середины яичка и хорошо видны; при третьей степени (самой тяжелой) расширенные вены опускаются до дна мошонки, при этом часто заметно страдает и яичко, что в первую очередь проявляется уменьшением его размеров.

Чем опасно варикоцеле? Первое и самое очевидное — это косметический дефект. Несмотря на то, что в большинстве случаев впервые заболевание обнаруживает не сам ребенок, не родители, а врач во время диспансерного планового осмотра, порок при третьей степени варикоцеле довольно выражен и может со временем повлиять на формирование личности мальчика. Вторая причина — влияние варикоцеле на сперматогенез и как следствие — на деторождение в будущем. По статистическим данным, у 40% мужчин, обратившихся к врачу с жалобами на невозможность иметь детей, выявляется варикозное расширение вен мошонки. Это не значит, что варикоцеле автоматически ведет к бесплодию. Но риск того, что при варикоцеле может пострадать фертильность (способность к зачатию ребен-

ка), очевиден. Выделяют относительные и абсолютные показания для хирургического лечения варикоцеле. Относительным показанием считается наличие варикоцеле, не влияющего на качество спермы и, следовательно, являющегося лишь косметическим дефектом. Сюда же относят и варикоцеле I–II стадии у молодых пациентов, спрогнозировать дальнейшее развитие нарушений кровотока у которых не представляется возможным. Абсолютные показания гораздо серьезнее. Показаниями для планового хирургического вмешательства, независимо от стадии варикоцеле, являются: 1) наличие болевого синдрома разной степени выраженности; 2) остановка роста яичка, от которого нарушен отток крови, вплоть до дистрофии и уменьшения размера; 3) доказанное бесплодие (основанием для постановки этого диагноза должны быть результаты спермограммы, выполненной не менее двух раз).

Гипоспадия — врожденный порок развития наружных половых органов мальчиков, характеризующийся отсутствием части уретры и соответствующим расположением меатуса на стволе полового члена, в зоне мошонки или на промежности.

Гипоспадия вызывается различными внешними и внутренними факторами, влияющими на внутриутробное развитие уретры. Нет единого мнения на механизм такого воздействия. Особенно опасно воздействие неблагоприятных факторов в период развития уретры от 7 до 15 недель беременности. Гипоспадия — самый распространенный врожденный порок уретры и встречается у каждого 150–200 мальчика. Причем количество таких детей неуклонно возрастает. По данным американских центров по контролю и профилактике заболеваний (Centres for disease Control and Prevention, CDC), количество детей с гипоспадией за последние 30 лет увеличилось в 2 раза. При экстракорпоральном оплодотворении частота гипоспадии возрастает в 5 раз. Данный порок, являясь одним из проявлений интерсексуальности, тесно связан с вопросами детерминации пола. Дети с гипоспадией, особенно с тяжелыми формами порока, должны обязательно осматриваться эндокриноло-

гом и генетиком (гипоспадия может входить в симптомокомплекс различных наследственных генетических синдромов), а в некоторых случаях требуется проведение специальных исследований для установления пола ребенка.

Фимоз (от греч. phimos — стягивание, сжатие) — сужение крайней плоти, препятствующее выведению головки полового члена. У новорожденного мальчика кожа крайней плоти, как правило, сращена с головкой полового члена посредством эпителиальных спаек (синехий), которые препятствуют или полностью исключают свободное выведение головки полового члена. Такое временное анатомическое строение носит название физиологического фимоза и является нормой для мальчика раннего возраста. Постепенно в процессе роста полового члена головка раздвигает крайнюю плоть, происходит медленное разделение синехий и открытие головки. Этот процесс может продолжаться вплоть до начала пубертатного периода развития (полового созревания) мальчика и не требует лечения [1].

Частота задержки полового развития юношей-подростков достигает 3,6%. Нарушения полового развития по типу задержки, гипогонадизма у юношей-подростков распознаются с опозданием в 2,5–3 года. В 82,5% случаев диагноз связан с обращением родителей по поводу болезни сына и лишь в 17,5% наблюдений является результатом внимательного отношения к пациенту педиатра и врачей других специальностей. Очень важно выделять мальчиков и юношей-подростков с ожирением. Ожирение в пубертатном периоде связано с более высокими показателями заболеваемости и смертности во взрослом периоде. Жировая ткань как источник дополнительного количества эстрогенов приводит к активации секс-стероидсвязывающего глобулина в печени и снижению фракции биодоступного тестостерона у мальчиков. В итоге снижается содержание активной фракции андрогенов, что приводит к пролонгации полового развития у подростков с ожирением. Установлено, что у мальчиков с ожирением характерны более позднее вступление в пубертат

и в ряде случаев задержка полового развития [2, 3].

Роль инфекций мочевых путей у детей и подростков в развитии бесплодия

На долю банальных инфекций мочевых путей (ИМП) и смешанных инфекций генитального тракта в бесплодии приходится от 20% до 50% случаев. В детском возрасте инфекции мочевых путей встречаются с частотой 20 случаев на 1000 детского населения. Ежегодный прирост ИМП у детей составляет 6%.

Медицинская и социальная значимость инфекции мочевых путей определены тем, что хронический рецидивирующий цистит, хронический рецидивирующий пиелонефрит приводят к развитию хронической почечной недостаточности и ранней инвалидизации.

Расстройства мочеиспускания в структуре репродуктивного здоровья

Расстройства мочеиспускания встречаются у 50–60% больных нефроурологического профиля. В 50% случаев способствуют развитию уретерогидронефроза, пузырно-мочеточникового рефлюкса. Сами по себе расстройства мочеиспускания не влияют на репродуктивную функцию, но в ряде случаев приводят к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН), инвалидизации и социальной дезадаптации ребенка [4]. Одним из наиболее частых видов нарушения мочеиспускания в детском возрасте является синдром гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). ГАМП встречается у 57% всех детей с симптомами патологии мочевого выделения в возрасте 3–14 лет. ГАМП в 70–75% случаев вызывает вторичное инфицирование мочевых путей. Пиелонефрит и цистит при этом нарушении мочеиспускания носят хронический рецидивирующий характер, приводя нередко к развитию ХПН и ранней инвалидизации.

Основная симптоматика синдрома гиперактивного мочевого пузыря (Международное общество по удержанию мочи у детей (International Children's Continence Society, ISSC), Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology, EAU)):

- поллакиурия (85%) — частое мочеиспускание малыми порциями, иногда носящее императивный характер;
- императивные позывы (54%) — сильный повелительный позыв на мочеиспускание;
- императивное недержание мочи (ургентная инконтиненция) (36%) — непроизвольное недержание мочи вследствие императивного позыва;
- ноктурия — учащенное ночное мочеиспускание. У детей эквивалентом ноктурии является энурез — непроизвольное мочеиспускание во время сна.

Доказано, что длительно существующий энурез у большинства подростков служит маркером психосексуальных расстройств.

Программа доклинического обследования

Программа доклинического обследования в соответствии с рекомендациями Международного общества по удержанию мочи у детей включает в себя, наряду с общеклиническим исследованием, микроскопическое и культуральное исследование мочи, ультразвуковое исследование верхних (выявление признаков обструктивных уропатий) и нижних мочевых путей, включая определение остаточной мочи. При подозрении на наличие скрытых форм миелодисплазии, выполнение рентгенографии пояснично-крестцового отдела позвоночника/МРТ или нейровизуализация соответствующего отдела спинного мозга и спинномозгового канала (у детей первых лет жизни). При наличии признаков обструктивной уропатии необходимо проведение рентген-урологического исследования, включающего в себя цистографию, экскреторную урографию. Оценка уродинамики нижних мочевых путей начинается с заполнения в течение 72 часов дневника мочеиспусканий, в котором регистрируются время и объем выделенной и потерянной мочи, определяется частота эпизодов недержания мочи и продолжительность «сухих» промежутков, наличие ургентности, а также регистрация актов дефекации с указанием на наличие запоров и/или каломазания. Объем мочевого пузыря у детей до 10 лет оценивается по формуле: $(30 \times \text{возраст} +$

30 мл). Объем потребляемой жидкости при этом не должен превышать 10–15 мл/кг/сутки.

Особое место в анамнезе должен занимать анализ течения перинатального периода. Перинатальный период (с 22-й недели внутриутробной жизни плода до 7 дней после рождения) является одним из важнейших этапов онтогенеза, во многом определяющим дальнейшее физическое, нервно-психическое и интеллектуальное развитие ребенка, соматическое и репродуктивное здоровье человека. Под воздействием комплекса факторов: биологических (возраст и состояние здоровья родителей), социально-гигиенических и экономических (внутрисемейные отношения, обеспеченность, условия проживания, профессиональные вредности и т.д.), медико-организационных (качество медицинской помощи), происходит нарушение внутриутробного развития плода на уровне эмбриогенеза (до 75-го дня) или фетогенеза (с 76-го по 280-й день). Две трети факторов оказывают свое воздействие в период беременности, родов и первого года жизни, приводя к возникновению перинатальной патологии, функциональных отклонений роста и развития ребенка и его заболеваемости. Значительную роль перинатальная патология играет в развитии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, который является коморбидным расстройством при энурезе и синдроме гиперактивного мочевого пузыря [5, 6]. Стойкие нарушения различных жизненно важных функций детского организма приводят в дальнейшем к инвалидности, препятствуя полноценному развитию ребенка и ограничивая возможность выполнять свойственные возрасту социальные функции.

Многочисленные научные исследования свидетельствуют о том, что некоторые показатели перинатальной патологии оказывают влияние на морфологические изменения в гонадах плодов и новорожденных мужского пола, вызывая у них развитие половой эндокринной (задержка полового развития, преждевременное половое развитие) и половой хирургической патологии (варикоцеле, крипторхизм). Одним из ведущих факторов, способствующих первичной внутри-

утробной дисфункции гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы, является вызванная различными перинатальными неспецифическими аспектами внутриутробная гипоксия плода [7–9].

Период транзитной постнатальной активации гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы (мини-пубертат) также играет важную роль в созревании гонад и развитии репродуктивной системы. По результатам оценки функционального состояния гонад у мальчиков в возрасте 2–3 месяцев с крипторхизмом выявлена патология половых желез у 80% мальчиков с односторонним абдоминальным крипторхизмом, субклинические нарушения функции гонад у 40% мальчиков с паховой задержкой яичка [10]. Доказано влияние гипоксии плода и комплекса независимых биологических и психосоциальных факторов на формирование расстройств мочеиспускания и энуреза у детей [11].

При физикальном обследовании педиатр обязан провести осмотр и пальпацию наружных половых органов у всех новорожденных детей и зафиксировать в амбулаторной карте следующее: наружные половые органы развиты по мужскому типу (правильно/неправильно), по женскому типу (правильно/неправильно). При осмотре мальчика отметить: половой член есть/нет; наружное отверстие уретры (меатус) на головке, в центре/на головке отсутствует; мошонка есть/нет; яички в мошонке/яички в мошонке отсутствуют. При осмотре наружных половых органов девочки отметить: половые губы есть/нет; клитор увеличен/не увеличен; вход во влагалище есть/нет. В случае выявления отклонений анатомического строения наружных половых органов от нормы ребенок должен быть направлен на осмотр к урологу-андрологу, эндокринологу, гинекологу в течение первых трех месяцев жизни. Необходимо осмотреть также лобно-сакральную область с целью выявления спинального дисрафизма (spina bifida, эпителиальные втяжения, оволосение).

При осмотре наружных половых органов у мальчиков в последующие возрастные периоды, особенно у подростков, педиатру следует быть предельно деликатным и тактичным, поборов при этом свою ложную стыдливость.

У 68% пациентов удается добиться эффективной репродуктивной реабилитации, если работа начата в детском и подростковом возрасте. Стоит затратить усилия и средства для того, чтобы сегодняшние мальчишки уходили во взрослую жизнь с возможностью дарить женщинам и себе самое дорогое — любовь и детей. ■

Литература

1. Староверов О. В. У вас родился мальчик. М.: М., 2007. 183 с.
2. Завьялова Л. Г., Симонова Г. Н., Денисова Д. В. и др. Избыточная масса тела и другие компоненты метаболического синдрома в подростковой популяции Сибири // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 2. С. 147–151.
3. Солодилова Е. А., Кондратьева Е. И., Кравец Е. Б., Горбатенко Е. В. Особенности полового созревания у мальчиков с ожирением // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 3. С. 158–164.
4. Осипов И. Б., Смирнова Л. П. Нейрогенный мочевой пузырь у детей. СПб: Питер, 2001. 96 с.
5. Заваденко Н. Н., Суворникова Н. Ю. Коморбидные расстройства при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 7. С. 39–44.
6. Мусатова Н. М. Пантокальцин в лечении синдрома гиперактивности и дефицита внимания // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 6. С. 41–44.
7. Романов А. Б. Влияние перинатальных факторов на репродуктивное здоровье подростков. Автореф. дис. ... к.м.н. 2005. 27 с.
8. Козлов Г. И. Реабилитация мужчин с нарушением половой функции при различной эндокринной патологии. Автореф. дис. ... д.м.н. 1990. 43 с.
9. Козулина Н. В., Шабалин И. В. Обследование и хирургическое лечение детей с крипторхизмом. Нижний Новгород. 2000. <http://www.sono/nino/ru/publish/testis>.
10. Райгородская Н. Ю., Болотова Н. В., Морозов Д. А., Захарова Н. Б. Состояние гонад у мальчиков с крипторхизмом в период мини-пубертата // Проблемы эндокринологии. 2014. № 2. С. 4–7.
11. Отпущенникова Т. В. Обоснование лечебной тактики у детей больных энурезом с различными вариантами дисфункций мочевого пузыря. Автореф. дисс. ... к.м.н. 2004. 18 с.
12. Дерюгина Л. А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде. Дисс. ... д.м.н. М., 2008. 339 с.

Тубулоинтерстициальные болезни почек в структуре хронической болезни почек у детей Оренбургской области

И. В. Зорин*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Плотникова*

С. А. Чеснокова*

Е. В. Гунькова*

Л. В. Куценко*

О. О. Устинова**, кандидат медицинских наук

Л. А. Гайкова**

* ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

** ГАУЗ ГKB № 6, Оренбург

Резюме. Установлена нозологическая структура хронической болезни почек (ХБП) у детей Оренбургской области. В результате проведенного исследования установлено преобладание тубулоинтерстициальных болезней (91,3%) в нозологической структуре ХБП. Проведенное исследование подтверждает ранее полученные данные о преобладании тубулоинтерстициальных болезней в структуре ХБП.

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные болезни почек, хроническая болезнь почек, рефлюкс-нефропатия, тубулоинтерстициальный нефрит, врожденные пороки развития почек.

Abstract. The aim of the study was to define structure of chronic kidney disease in children of the Orenburg region. We defined prevalence of tubulointerstitial diseases (91,3%) in structure of CKD in the Orenburg region. Our study confirms prevalence of tubulointerstitial diseases in the structure of CKD.

Keywords: tubulointerstitial diseases, chronic kidney disease, reflux nephropathy, tubulointerstitial nephritis, congenital malformations of kidneys.

Тубулоинтерстициальные болезни почек (ТИБП) — это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии с преимущественным вовлечением в патологический процесс канальцев и интерстициальной ткани [1]. В эту группу включают как воспалительные и иммуновоспалительные поражения почек, так и метаболические, токсические поражения без ведущего воспалительного компонента. В Международной классификации болезней X пересмотра представлены шифрами N 10.0-N 16.8 [2].

Острые ТИБП — это острые интерстициальные нефриты, обусловленные приемом лекарств, вирусами, бактериями и иммунными нарушениями. Клинически характеризуются острым началом, лихорадкой, гематурией, полиурией, снижением относительной плотности мочи, часто протекают с острым почечным повреждением [3].

К развитию хронических ТИБП приводят инфекции, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и другие обструктивные уropатии, применение некоторых лекарств, метаболические нарушения, интоксикации тяжелыми металлами, иммунные нарушения, злокачественные новообразования [4]. Отдельную группу составляют ТИБП, связанные с наследственными фак-

торами (кисты мозгового слоя почек, губчатые изменения мозгового слоя почек), а также заболевания с невыясненной этиологией (идиопатический тубулоинтерстициальный нефрит) [5]. Наиболее частой причиной хронических ТИБП являются инфекции, приводящие к развитию хронического пиелонефрита [6]. Лекарственная нефропатия может быть обусловлена ацетилсалициловой кислотой, метамизолом натрия [7]. К метаболическим ТИБП приводят гиперурикемия, оксалурия, гиперкальциемия, гипокалиемия. Оксалатная нефропатия возникает обычно у детей с гипероксалурией.

Сведения, полученные в ходе проведенных многочисленных научных исследований как в нашей стране, так и за рубежом, доказывают, что тубулоинтерстициальное поражение почек определяет тяжесть течения хронического повреждения почки с неуклонным снижением способности к выполнению возложенных на нее функций, то есть прогрессирование болезни с формированием хронической болезни почек (ХБП), исходом в терминальную почечную недостаточность [8].

ХБП — это стадийный процесс, инициирующийся при воздействии разнообразных экзогенных и эндогенных факторов, в дальнейшем участвующих в прогрессировании ренального поражения с формированием нефросклероза [9–13]. ХБП — это собирательное понятие, которое определяется как повреждение почек или снижение их функции в течение трех меся-

¹ Контактная информация: zorin2000@yandex.ru

цев с выраженными клиническими симптомами нефропатии или без отчетливого присутствия клинических признаков болезни почек [14]. Основная цель объединения нефрологических заболеваний термином ХБП — необходимость объективной оценки функционального состояния почек у больных, которая проводится на основании определения скорости клубочковой фильтрации, что позволяет оценить темпы прогрессирования патологии и своевременно начинать ренопротективные мероприятия [15–22].

Материалы и методы исследования

Целью настоящего исследования было установить нозологическую структуру хронической болезни почек у детей Оренбургской области. Проведен анализ госпитализированной заболеваемости по данным отделения нефрологии ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга за период 2006–2016 гг. Проведен анализ 6392 историй болезни детей, госпитализированных в отделение нефрологии ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга в указанный выше период.

Статистическая обработка материала произведена путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней (m) с помощью биометрических методов анализа, коэффициента Стьюдента (t) с последующим нахождением уровня достоверности различий (p) по таблицам. Достоверным считали различие при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В структуре госпитализированной заболеваемости преобладают гломерулопатии 56,1% ($n = 3580$). ТИБП в структуре госпитализированной заболеваемости занимают 43,9% ($n = 2812$).

В структуре ТИБП преобладает хроническое поражение тубулоинтерстициальной ткани почек (93,6%). На долю острого повреждения тубулоинтерстициальной ткани почек приходится 6,4% ТИБП, представленных острым тубулоинтерстициальным нефритом ($n = 180$).

В нозологической структуре хронических тубулоинтерстициальных болезней почек (ХТИБП) преобладает рефлюкс-нефропатия (РН) 49,5% ($n = 1390$). Второе место в нозологической структуре ХТИБП занимает хронический пиелонефрит на фоне врожденных пороков развития почек (37,4%, $n = 1050$), третье — хронический пиелонефрит на фоне нефролитиаза (3,9%, $n = 110$), четвертое — хронический тубулоинтерстициальный нефрит различной этиологии (2,8%, $n = 80$) (рис. 1).

Нами проведен ретроспективный анализ 6392 историй болезни детей, госпитализированных в отделение нефрологии ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга в период 2006–2016 гг., с целью верификации у них ХБП. ХБП верифицирована нами ретроспективно у 92 пациентов, что составляет 1,4% от общего количества детей, получавших лечение в отделении нефрологии ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга в указанный выше период времени.

Проведен анализ нозологической структуры ХБП по данным госпитализированной заболеваемости отделения нефрологии ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга за период 2006–2016 гг. Установлено преобладание ТИБП (91,3%) в нозологической структуре ХБП (рис. 2). Установлено, что в нозологической структуре ХТИБП при ХБП преобладает РН — 69,1% ($n = 58$). Второе место в нозологической структуре ХТИБП при ХБП занимает хронический пиелонефрит на фоне врожденных пороков развития почек (13,1%, $n = 11$), третье — хронический пиелонефрит на фоне нефролитиаза (3,9%, $n = 110$), четвертое — хронический тубулоинтерстициальный нефрит различной этиологии (11,9%, $n = 10$) (рис. 3).

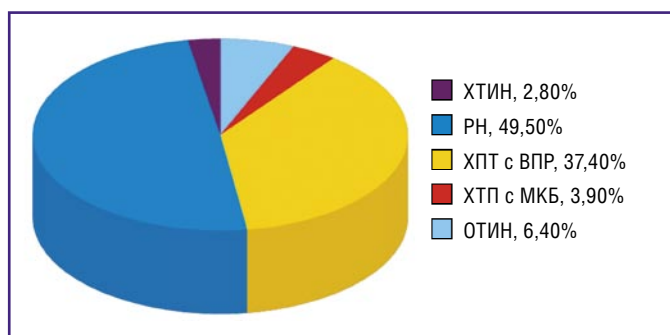


Рис. 1. Нозологическая структура ТИБП по данным госпитализированной заболеваемости отделения нефрологии ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга за 2006–2016 гг.

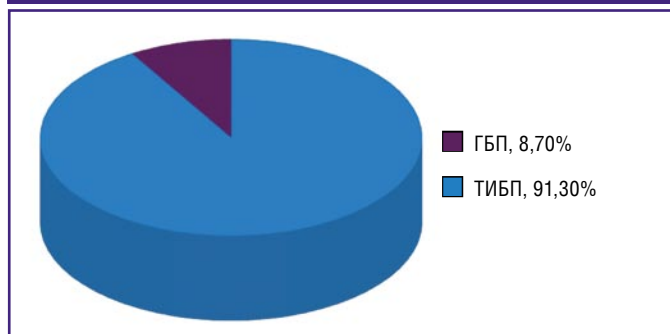


Рис. 2. Нозологическая структура ХБП по данным госпитализированной заболеваемости отделения нефрологии ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга за 2006–2016 гг.

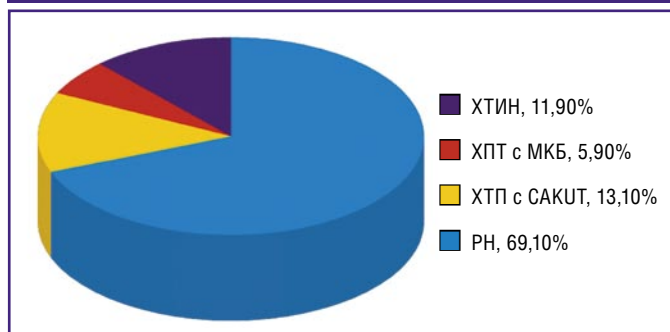


Рис. 3. Нозологическая структура ХТИБП при ХБП по данным госпитализированной заболеваемости отделения нефрологии ГАУЗ ГKB № 6 г. Оренбурга за 2006–2016 гг.

Обсуждение

Нами установлено преобладание ТИБП (91,3%) в нозологической структуре ХБП. В детском возрасте возможно обратное развитие хронического повреждения почек и восстановление функции органа, поэтому раннее выявление, своевременное лечение ТИБП является важной предпосылкой для предупреждения или отдаления формирования ХБП [23–30]. ■

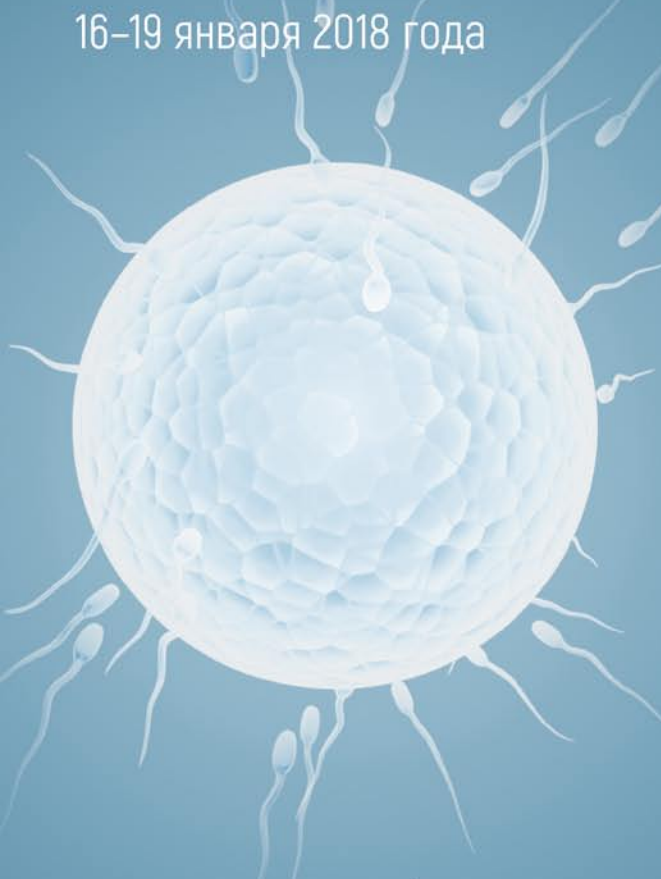
Литература

1. Шишкин А. Н. Тубулоинтерстициальные заболевания почек // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2006. № 1. С. 25–28.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр). М.: Медицина, 2010. Т. 1 (часть 2). 633 с.
3. Маковецкая Г. А., Гасилова Е. С., Борисова О. В. Функциональный портрет почки при тубулоинтерстициальных поражениях у детей // Нефрология. 2003. № 2. С. 55–61.
4. Lorz C., Justo P., Subira D. et al. Paracetamol-induced renal tubular injury: a role



**XII Международный конгресс
ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ
МЕДИЦИНЕ**

16–19 января 2018 года



ONLINE РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТАХ:
REPRODUCTIVE-CONGRESS.RU, MEDIEXPO.RU

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ | ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
г. Москва,
ул. Академика Опарина, д. 4

КОНГРЕСС-ОПЕРАТОР
МЭИ МЕДИ Экспо

Реклама 16+

- for ER stress // J Am Soc Nephrol. 2004. V. 15 (2). P. 380–389.
5. *Захарова И. Н.* Клинические и патогенетические аспекты тубулоинтерстициальных заболеваний почек у детей. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2001. 39 с.
6. *Вялкова А. А.* Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии / Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». Оренбург, 2010. С. 63–75.
7. *Тареева И. Е.* Тубулоинтерстициальные нефропатии // Русский медицинский журнал. 1997. Т. 6. С. 22–26.
8. *Вялкова А. А.* Актуальные проблемы тубулоинтерстициального поражения почек у детей // Педиатрия. 2008. Т. 87, № 3. С. 122–127.
9. *Макоевская Г. А.* Современный взгляд на хронические заболевания почек. Дискуссионные вопросы // Вопросы современной педиатрии. 2006. № 5 (1). С. 748.
10. *Игнатова М. С.* О хронических болезнях почек и тубулоинтерстициальных нефропатиях // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2008. Т. 87, № 3. С. 128.
11. *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.
12. *Levey A. S.* Chronic Kidney Disease as a Global Public Health Problem: Approaches and Initiatives // Kidney Int. 2007. Vol. 72. P. 247–259.
13. Consensus conference on early chronic kidney disease / Editors B. Williams, R. Stuart, C. Rodger // NDT. 2007. Vol. 22 (suppl.). P. 1–63.
14. *Mak R.* Chronic kidney disease in children: state of art // Pediatr Nephrol. 2007. V. 22. P. 1687–1688.
15. *Вялкова А. А.* Современные представления о тубулоинтерстициальных нефропатиях и концепция хронической болезни почек в педиатрической нефрологии // Педиатрия. 2008. № 3. С. 129–131.
16. *Канатбаева А. Б., Кабулбаев К. А., Наушабаева А. Е., Нурбекова А. А.* Результаты сплошного скрининга по раннему выявлению хронической болезни почек у жителей г. Алматы // Нефрология и диализ. 2012. Т. 14, № 2. С. 109–113.
17. *Bradly A., Chadha W., Chadha V.* Chronic kidney disease in children: the global perspective // Pediatr Nephrol. 2007. Vol. 23. P. 9–17.
18. *Warady B. A., Chadha V.* Chronic kidney disease in children: the global perspective // Pediatr Nephrol. 2007. December. 22.12. P. 1999–2009.
19. *Вялкова А. А.* Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии / Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии». Оренбург, 2010. С. 63–75.
20. *Игнатова М. С., Лебеденкова М. В., Длин В. В.* Хронические болезни почек в детском возрасте // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11, № 4. С. 315–319.
21. Clinical Practice Guidelines for the Detection, Monitoring and Care of Patients with Chronic Kidney Disease. UK Renal Association. 5 th Edition, 2009–2011.
22. *Taal M. W.* Risk factors and chronic kidney disease / The Kidney. Edit. Taal M. W., Chertow G. M., Marsden P. A., Yu A. S. L., Brenner B. M. Elsevier Inc., USA, 2012.
23. *Вялкова А. А.* Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии / региональные аспекты / Сборник материалов XV Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», г. Москва, 14–17 февраля 2011 г. С. 123–132.
24. *Джунусбекова Г. А.* Эпидемиология хронической почечной недостаточности. Новые подходы к классификации почечной патологии: хроническая болезнь почек // Терапевтический вестник. 2010. № 3. С. 12–14.
25. *Китаева Ю. Ю.* Эпидемиология и профилактика хронической болезни почек у детей и подростков. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2011. С. 24.
26. *Мартынович Н. Н., Прокопьева О. В.* Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей // Сибирский медицинский журнал. 2008. Т. 76, № 1. С. 106–109.
27. *Hewitson T. D.* Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple // Am J Physiol Renal Physiol. 2009; 296: F1239–F1244.
28. *Landray M. J., Emberson J. R., Blackwell L.* et al. Prediction of ESRD and death among people with CKD: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study // Am J Kidney Dis. 2010. Vol. 56. P. 1082–1094.
29. *Penne E. L., Neumann J., Klein I. H., Oey P. L., Bots M. L., Blankstijn P. J.* Sympathetic hyperactivity and clinical outcome in chronic kidney disease patients during standard treatment // J. Nephrol. 2009. V. 22. P. 208–215.
30. *Soares C. M., Silverio J., Diniz S.* et al. Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme // Nephrology Dialysis Transplantation. 2009. Vol. 24, № 3. P. 848–855.

Плазмотерапия:

методики и области применения

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

Л. И. Шадыжева*

Н. О. Переверзина**, 1

Н. А. Кливитская***, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Москва

** ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

*** ФГБОУ ВО РНИМУ, Москва

Резюме. Обзор посвящен относительно новому методу регенеративной медицины — плазмотерапии. Приведены патогенетическое обоснование его лечебных эффектов, данные о разных методиках и результаты клинических исследований по изучению эффективности применения плазмотерапии в различных областях медицины.

Ключевые слова: плазмотерапия, плазмолифтинг, аутологичная плазма крови, обогащенная тромбоцитарными факторами роста.

Abstract. The review is devoted to plasmatherapy — a relatively new approach in the regenerative medical practice. Special attention is paid to the description of the pathogenic effects, variety of the modes of its application, as well as the results of clinical studies dedicated to the plasmatherapy effectiveness in various branches of medicine.

Keywords: plasmatherapy, plasmalifting, platelet rich plasma.

Регенеративная медицина — современное динамичное направление в терапии различных патологий, формирующееся на стыке биологии, биоинженерии и практической медицины. Методы регенеративной медицины направлены на стимуляцию процессов восстановления утраченной функции — либо через мобилизацию стволовых клеток самого организма, либо путем введения аллогенного (донорского) клеточного материала. В последнее время большое распространение получил метод плазмотерапии.

Понятие плазмотерапии и ее лечебные эффекты

Плазмотерапией называют использование в лечебных или косметических целях плазмы, полученной из аутологичной крови человека. Получение материала (плазмы) из собственной крови пациента обеспечивает безопасность лечения, так как в этом случае отсутствует опасность инфицирования и мутагенного эффекта.

Существует несколько методик плазмотерапии:

- плазмолифтинг (англ. «plasmolifting»);
- применение активированной (или неактивированной) — аутологичной плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста (АОТ, Platelet-Rich-Plasma — PRP).

Лечебные эффекты плазмотерапии основываются на высвобождении из тромбоцитов — плоских безъядерных клеток, циркулирующих в кровотоке со сроком жизни 7–10 дней, в концентрации 150–400 тыс/мкл — различных факторов роста (ФР) — гормоноподобных полипептидов с широким спектром биологического действия, способных стимулировать или ингибировать митоз, хемотаксис, дифференцировку клеток. В цитоплазме тромбоцитов содержатся такие структуры, как электронно-плотные тельца, лизосомы и альфа-гранулы, в которых депонируется большое количество ФР, цитокинов, хемокинов и адгезивных белков (фибриноген, фибрин и др.). Основные ФР содержатся в альфа-гранулах и высвобождаются посредством экзоцитоза после активации тромбоцита и действуют локально, не существуя в свободной форме в кро-

вотоке. К настоящему времени известно более 30 ФР; эффекты самых важных из них описаны в табл. 1.

Основными физиологическими активаторами тромбоцитов являются: коллаген (главный белок внеклеточного матрикса), тромбин (сериновая протеиназа, центральный фермент плазменной системы свертывания), АДФ (адениновый нуклеотид, который выделяется из разрушенных клеток сосуда или секретируется плотными гранулами самих тромбоцитов), а также тромбоксан А₂ — липид из класса эйкозаноидов, синтезируемый и выделяемый тромбоцитами. Действие каждого из тромбоцитарных активаторов опосредуется через специализированные рецепторы в мембране тромбоцита. В последние годы было установлено, что Ca²⁺ также играет важную роль в активации тромбоцитов, поэтому для оптимизации высвобождения ФР наиболее часто используют хлорид (иногда глюконат) кальция или собственный тромбин. Активация также может происходить за счет механического или температурного воздействия. Активация плазмы приводит к высвобождению тромбоцитами ФР, а также к полимеризации фибрина, после чего из суспензии

¹ Контактная информация:
natalia.pereverzina@gmail.com

Таблица 1

Основные мишени и функции факторов роста тромбоцитов			
Фактор	Название	Мишень	Функции
ЭФРТ	Эпидермальный фактор роста тромбоцитов	Клетки кровеносных сосудов, внешние клетки кожи, фибробласты и многие другие типы клеток	Поддерживает целостность кровеносных сосудов. Оказывает стимулирующее действие на эндотелиальные клетки. Обладает ангиогенным эффектом
ТрФР А + В	Тромбоцитарный фактор роста	Фибробласты, гладкомышечные клетки, хондроциты, остеобласты, стволовые мезенхимальные клетки	Обеспечивает усиленную пролиферацию клеток, ангиогенез, грануляцию, секрецию факторов роста, формирование матрикса коллагена и кости с участием костных морфогенетических белков (КМБ)
ТФР-β	Трансформирующий фактор роста	Ткань кровеносных сосудов, внешние клетки кожи, фибробласты, моноциты, класс ТФР, включая КМБ, остеобласты — высший уровень ТФР-β	Индуктирует дифференцирование мезенхимальных клеток, вызывает множество клеточных и межклеточных ответов, включая продукцию других факторов роста. Ответственен за синтез коллагена, ингибирование роста, апоптоз, дифференциацию, активацию клеток
ИФР-I, II	Инсулиноподобный фактор роста	Кость, кровеносные сосуды, кожа и другие ткани; фибробласты	Стимулирует дифференцировку стволовых клеток, усиливает синтез коллагена с участием ТрФР
ФРЭС, ФРЭК	Фактор роста эндотелия сосудов, Фактор роста эндотелиальных клеток	Клетки кровеносных сосудов	Участвуют в ангиогенезе, индуцируют пролиферацию эндотелиальных клеток. Являются гепарин-связывающими белками
ОФРФ	Основной фактор роста фибробластов	Кровеносные сосуды, гладкие мышцы, кожа, фибробласты и другие типы клеток	Ответственен за экспрессию в костной ткани, рост кровеносных сосудов, пролиферацию клеток и их миграцию



Рис. 1. Пробирка для плазмолифтинга

PRP образуется гель. Высвобождаемые ФР (естественные полипептиды) воздействуют на клетки-мишени с высокой аффинностью, создавая оптимальную среду для регенерации и репарации тканей. Известно, что лечебный эффект достигается при концентрации тромбоцитов в плазме от 750 тыс. до 1 млн клеток на 1 мкл плазмы.

Плазмолифтинг

При плазмолифтинге (рис. 1) используется способ отделения цельной плазмы, аналогичный таковому при выполнении стандартных лабораторных исследований. Применяются обычные центрифуги и пробирки. Поэтому при приготовлении аутоплазмы клеточные оболочки клеток крови разрушаются, и в результате получа-

ется плазма, взвесь клеточных фрагментов и небольшое количество сохранившихся клеток. Лечебный эффект плазмолифтинга зависит от количества сохраненных тромбоцитов. Считается, что высокая концентрация тромбоцитов в очаге введения достигается путем увеличения объема инъекционно вводимой плазмы, поэтому в очаге инъекций концентрация тромбоцитов больше, чем в циркулирующей крови. Также технология плазмолифтинга не предусматривает активацию тромбоцитов.

Аутологичная плазма крови, обогащенная тромбоцитарными факторами роста (PRP)

Методика PRP более патогенетически обоснована, так как именно повышенная концентрация тромбоцитов, а не количество введенной плазмы запускает регенеративные способности организма. При PRP-терапии аутоплазма обогащается тромбоцитами за счет применения технологий «мягкого» центрифугирования в специальных пробирках в форме песочных часов.

В зависимости от биохимической структуры, получаемой с помощью различных методик и оборудования, PRP-продукты бывают нескольких видов:

1) PRP (Platelet Rich Plasma) — суспензия;

2) PRG (Platelet Rich Gel) — обогащенный тромбоцитами гель (активированная суспензия, в которой фибриноген преобразуется в фибрин в виде слабо сшитых волокон);

3) PRF (Platelet Rich Fibrin) — обогащенный тромбоцитами фибрин плазмы крови в виде сшитой фибриновой сети высокой плотности;

4) PRFM (Platelet Rich Fibrin Matrix) — представляет собой трехмерный фибриновый матрикс с высокой плотностью и степенью полимеризации фибрина за счет обогащения плазмы не только тромбоцитами, но и фибриногеном, с последующей активацией тромбоцитов. При этом сепарация клеточных компонентов происходит без использования антикоагулянтов.

Плотность препаратов (PRG, PRF) зависит от содержания в них фибриногена во время процесса концентрирования тромбоцитов и биохимической структуры образующегося фибрина. Формирование же фибриновой сети происходит в результате активации тромбином фибриногена, концентрация которого сильно варьирует в зависимости от метода получения. Волокнистый белок фибрин выступает в качестве временной матрицы, которая обеспечивает поддержку при заживлении раны. Эта матрица способствует фильтрации и пролиферации клеток, то есть схождению краев раны и ее заживлению.

Таблица 2

Характеристика основных классов PRP					
Класс	Название	Метод получения	Содержание тромбоцитов	Содержание лейкоцитов	Плотность фибрина
P-PRP	Чистая обогащенная тромбоцитами плазма крови (Pure Platelet Rich Plasma)	Клеточный сепаратор PRP	Высокое	—	Низкая
		Vivostat PRF	Низкое	—	Низкая
		PRGF Anitua PRP Nahita	Низкое	—	Низкая
		Endoret*	Невысокое	—	Низкая
L-PRP	Обогащенная лейкоцитами и тромбоцитами плазма крови (Leucocyte and Platelet Rich Plasma)	PCCS PRP SmartPreP PRPMagellanPRP GPS PRP Friadent PRP Curasan PRP Platellex PRP AcePRP Regen PRP*	Высокое	Высокое	Низкая
		Ycellbiokit*	Очень высокое		
P-PRF	Чистый обогащенный тромбоцитами фибрин (Pure Platelet Rich Fibrin)	Fibrinet PRFM	Высокое	—	Высокая
L-PRF	Обогащенный лейкоцитами и тромбоцитами фибрин (Leucocyte and Platelet Rich Fibrin)	PRF Choukroun	Высокое	Высокое	Высокая

Примечание. * Сертифицированы на территории Российской Федерации.

Получение PRP-продуктов

Согласно современной международной классификации, PRP подразделяют на различные разновидности в зависимости не от биохимической структуры, а от содержания тромбоцитов, лейкоцитов и фибрина, поэтому для обозначения различных методов получения PRP определенного состава используются коммерческие названия (табл. 2). Например, сертифицированный на территории Российской Федерации метод Endoret при отсутствии активации *in vitro* позволяет получить PRP с достаточно высоким содержанием тромбоцитов, низкой плотностью фибрина и отсутствием лейкоцитов. При применении клеточного сепаратора PRP содержание тромбоцитов в конечном продукте больше, чем при применении метода Endoret. При применении систем Vivostat PRF, PRGF Anitua, PRP Nahita тромбоциты в конечном продукте содержатся в малом количестве, лейкоциты отсутствуют, фибрин — низкой плотности. Коммерческие системы по получению L-PRP позволяют получать плазму с высоким содержанием и тромбоцитов, и лейкоцитов, но с низкой плотностью фибрина. Однако к настоящему времени для применения на территории РФ сертифицированы только системы Regen PRP и Ycellbiokit.

На территории США единственным методом, который зарегистрирован и разрешен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов

и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) к использованию, является Fibrinet PRFM, позволяющий получить фибриновый матрикс, обогащенный тромбоцитами (PRF). Система состоит из двух пробирок. После забора крови и первого центрифугирования, без использования антикоагулянтов к плазме добавляют активатор (хлорид кальция). В результате происходит естественная полимеризация фибрина, с образованием сгустка PRF (обогащенного тромбоцитами фибрина), и высвобождение ФР; в зависимости от содержания лейкоцитов в сгустке выделяют L-PRF или P-PRF. После этого материал переносят в другую пробирку и повторно центрифугируют для образования прочного сгустка в виде трехмерной фибриновой сети — обогащенного тромбоцитами фибринового

матрикса (PRFM). Высвобождение ФР происходит в течение 1 часа, потом тромбоциты «встраиваются» в фибриновую сеть, продолжая секретировать биоактивные вещества не менее 7 дней [1–3]. Считается, что такой трехмерный фибриновый матрикс является естественным «носителем» для тромбоцитов и ФР, интегрированных в фибриновую сеть во время полимеризации. PRFM способствует локальному увеличению концентрации ФР в очаге введения [4–6], что в совокупности с длительным секретированием ФР тромбоцитами способствует развитию устойчивого клинического эффекта.

Существуют общие принципы приготовления PRP. На первом этапе получения при центрифугировании кровь разделяется на 3 слоя (рис. 2):

- нижний, содержащий эритроциты;



Рис. 2. Пробирка для PRP

- промежуточный, содержащий тромбоциты и лейкоциты (именно в нем содержится основное содержание тромбоцитов);
- верхний, плазма с низким (физиологическим) содержанием тромбоцитов.

Форма пробирки позволяет выделить PRP без смешения слоев. Далее к материалу добавляют антикоагулянты на основе солей цитрата натрия и раствора глюкозы — с аденином или без — для предотвращения спонтанной активации тромбоцитов, что важно для правильного приготовления PRP. Так как после однократного центрифугирования удается получить плазму с физиологическим (а не увеличенным) содержанием тромбоцитов, необходимым второй этап центрифугирования. В зависимости от слоя, который будет отобран, получают чистую PRP (P-PRP) или PRP с лейкоцитами (L-PRP). При приготовлении обогащенной тромбоцитами плазмы (P-PRP) после забора верхнего слоя и верхней части промежуточного слоя материала в другую пробирку, оставшаяся плазма подвергается высокоскоростному центрифугированию, после чего клеточный осадок с большой концентрацией тромбоцитов (1/3 от получившегося продукта) повторно суспендируют. При заборе полностью верхнего и промежуточного слоев и последующем центрифугировании также получается клеточный осадок, но состоящий уже не только из тромбоцитов, но также и из лейкоцитов и небольшого количества эритроцитов, встречающихся в промежуточном слое; этот продукт и представляет собой плазму, обогащенную тромбоцитами и лейкоцитами: L-PRP. Активация P-PRP- и L-PRP-суспензий и преобразование их в гель отложена и происходит после контакта с тканями организма. Поэтому их иногда относят к «неактивированным» продуктам, имея в виду, что не происходит активации *in vitro* [7]. При добавлении активатора в пробирку после второго центрифугирования образуются P-PRP и L-PRP фибриновые гели, считающиеся активированными продуктами. Необходимо учитывать, что лейкоциты также высвобождают матриксные металлопротеиназы, например, коллагеназу и эластазу — цинк-зависимые протеолитические ферменты, способные разрушать компоненты межклеточного матрикса. Матриксные металлопротеиназы также участвуют в активации и деактивации хемокинов и цитокинов.

Области применения плазмотерапии

Плазмотерапия с успехом применяется в различных областях медицины. В травматологии PRP применяется при лечении артрозов, артритов, эпикондилитов, субакромиального синдрома, плантарного фасциита («пяточных шпор»); при этом реализуется спазмолитический эффект, восстанавливаются объем и состав суставной жидкости, активируется кровообращение в области пораженного сустава, укрепляются связки и мышцы, окружающие больной сустав. G. Bosh и соавт. в эксперименте с травмами сухожилий у лошадей исследовали влияние PRP на неоваскуляризацию и показали, что PRP способствует ангиогенезу [8].

В стоматологии метод плазмолiftingа успешно применяется для лечения воспалительных заболеваний — гингивитов, парадонтитов и др., а также при операциях удаления зубов и имплантациях. Уже через несколько процедур можно увидеть положительную динамику от лечения в виде улучшения показателей гигиенических и пародонтологических индексов, снижения кровоточивости десен [9, 10].

В 2016 г. на базе Сеченовского университета была доказана эффективность и безопасность применения аутологичной плазмы крови, обогащенной тромбоцитарными факторами роста для лечения эректильной дисфункции [11, 12]. В 2017 г. совместно с виварным экспериментальным комплексом МГУ им. М. В. Ломоносова начат доклинический эксперимент на крысах в области репродуктологии — оценка безопасности и эффективности применения PRP в различных модификациях для лечения мужского бесплодия [13].

Благодаря противовоспалительному, анальгетическому, противоотечному и гемостатическому эффектам PRP, сопоставимым с эффектом кортикостероидной терапии, данный метод нашел широкое применение в хирургии [14]. Способность запускать ангиогенез открывает новые возможности в кардиохирургии при введении PRP в очаги ишемизации у пациентов с инфарктом миокарда [15]. В офтальмологии PRP используют при лечении язв роговицы — показано, что аутоплазма, обогащенная тромбоцитами, способствует уменьшению воспаления, боли и субъективных ощущений [16]. Доказана эффективность PRP в составе комплексного лечения хронических заболеваний органов малого таза,

сальпингоофоритов, эндометритов в гинекологии [17]. В 2017 г. B. Hersant и соавт. высказали положительное мнение о возможности применения PRP в микрохирургии [18].

Но, пожалуй, активнее всего аутологичная плазма крови, обогащенная тромбоцитарными ФР, используется в пластической хирургии, дерматологии и косметологии, так как очевидно, что ФР, цитокины и другие биологически активные вещества способны оказывать нормализующее влияние на процессы репарации и регенерации тканей. Поскольку ФР могут воздействовать на стволовые клетки в области фолликула волоса, стимулируя развитие новых фолликулов, способствуют неоваскуляризации и пролонгируют фазу анагеновой фазы роста волоса (период интенсивного деления клеток волосяного фолликула), PRP активно используется в трихологии. A. Trink с соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование на 45 пациентах по оценке безопасности и эффективности PRP при лечении очаговой алопеции [19]. Разным группам пациентов применяли либо аутоплазму, обогащенную тромбоцитарными факторами роста, либо триамцинолон ацетонид (ТА), либо плацебо. Каждая процедура выполнялась однократно раз в месяц — всего в течение 3 месяцев. У пациентов, кому вводили PRP, по данным дермоскопии значительно увеличился рост волос по сравнению с двумя остальными группами, при этом маркер пролиферации клеток Ki-67 у них был значительно выше, чем у остальных. Экспрессия ядерного антигена Ki-67 указывает на клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла, то есть стремительно делящиеся. Также в группе больных, получавших PRP, полная ремиссия в течение 12 месяцев выявлена у 27 пациентов, в то время как при лечении ТА — у 12 пациентов. В последующие 6 месяцев в группе больных, получавших ТА, рецидив выпадения волос наблюдался у 17 больных, а в группе PRP — ни у одного из пациентов. Еще через 12 месяцев рецидив при лечении ТА обнаружен у 32 пациентов, а при лечении аутоплазмой лишь у 14 пациентов.

J. Donovan в 2015 г. опубликовал данные о случае успешного лечения алопеции с использованием PRP. Эта форма гнездной алопеции характеризуется появлением очагов облысе-

ния в области затылка (или, иногда, в лобной области), которые, сливаясь, в виде ленты распространяются в сторону ушных раковин, достигая висков. Очень часто описывается торпидностью к проводимой терапии. В наблюдении J. Donavan длительность заболевания составила более 10 лет (рис. 3), заболевание было резистентно к лечению кортикостероидными препаратами и миноксидилу. При проведении PRP-терапии положительный эффект наблюдался уже после первой процедуры. PRP вводили однократно в месяц, всего 3 инъекции на курс лечения. Через 3 месяца длина волоса у пациентки составила 2,8 см. Авторы считают, что PRP может эффективно использоваться при лечении стероид-резистентных форм очаговой алопеции или при непереносимости стероидных препаратов [20].

В 2016 г. Thamer Mubki с соавт. также провели исследование эффективности PRP в лечении очаговой алопеции у пациентки с длительностью заболевания более 5 лет, которой проводилось лечение 0,05% клобетазола пропионатом, 2% миноксидилом, 2% кремом антралина. Эффективность данной терапии была признана недостаточной, так как был отмечен лишь частичный рост волос, в связи с чем пациентке был проведен курс лечения PRP и ТА на правую половину волосистой части головы; при этом на левую половину наносили только ТА. На правую половину волосистой части головы всего было проведено 8 процедур в течение 16 недель: по 4 инъекции PRP и ТА, на левую — только 4 инъекции ТА. Данные цифровой трихоскопии показали, что при использовании PRP и ТА увеличение количества волос составило 16% от исходных данных. Лечение ТА дало результат 12%. Однако при этом на правой половине головы (где применялись PRP и ТА) было отмечено увеличение среднего диаметра волоса на 35%, а на левой половине головы (лечение только ТА) — наоборот было отмечено уменьшение диаметра волоса. Таким образом, было констатируется, что лечение с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарными факторами роста, в комплексе с ТА дало лучшие результаты в лечении очаговой алопеции, чем терапия только стероидными препаратами (ТА) [21]. Также положительная динамика от терапии PRP отмечена при лечении андрогенной алопеции (АГА) в исследовании V. Cervelli и соавт. [22].

Механизм действия PRP при андрогенной алопеции

Увеличение транскрипционной активности β -катенина $\rightarrow$ дифференцировка стволовых клеток в клетки волосяных фолликулов
Увеличение количества BCL-2 ¹ $\rightarrow$ подавление апоптоза $\rightarrow$ увеличение времени жизни клеток дермального сосочка
Активация Akt и ERK сигнальных путей $\rightarrow$ увеличение времени жизни клеток дермального сосочка
Экспрессия FGF-7 ² — в клетках дермального сосочка $\rightarrow$ удлинение фазы анагена в цикле роста волос
Увеличение VEGF ³ и PDGF ⁴ $\rightarrow$ увеличение перифолликулярной сосудистой сети

Примечание. ¹ Белок-регулятор апоптоза (от англ. B-cell lymphoma 2); ² фактор роста кератиноцитов; ³ фактор роста эндотелия сосудов; ⁴ тромбоцитарный фактор роста.



Рис. 3. А — участки потери волос на затылочной области до лечения PRP; В — участки затылочного роста волос через 3 месяца лечения PRP

Было отмечено, что аутоплазма, обогащенная тромбоцитарными ФР, увеличивала транскрипционную активность β -катенина, являющегося белком сигнального пути Wnt, который определяет различные направления дифференцировки клеток. Также PRP увеличивала уровень антиапоптотических белков BCL-2, защищая клетки от апоптоза. Активация Akt- и ERK-сигнальных путей стимулирует перемещение β -катенина в ядро, обуславливая пролиферацию и дифференцировку клеток. Кроме того, PRP увеличивала экспрессию факторов роста фибробластов (ФРФ). Было обнаружено, что при лечении АГА особенно увеличивался уровень ФРФ-7, также известного как фактор роста кератиноцитов, который продлевает фазу анагена в цикле роста волос. Механизмы действия PRP при АГА описаны в табл. 3.

Метаанализ, проведенный в 2017 г. Salvatore Giordano и соавт., касательно применения PRP при лечении АГА показал, что данный метод клеточной терапии увеличивает количество волос, их структура становится толще при том, что побочные эффекты от малоинвазивной процедуры PRP минимальны [23]. Однако к настоящему времени еще не предложены конкретные стандартизированные протоколы приготовления PRP и лечения

АГА аутоплазмой, обогащенной тромбоцитарными ФР.

Фото- и хроностарение кожи представляют собой полиэтиологические биологические процессы, при которых происходят изменения гомеостаза коллагена, основного структурного компонента кожи. Это приводит к нарушению опорного каркаса кожи, изменению ее морфологических свойств, формированию морщин. Источником коллагена являются фибробласты, которые помимо этого структурного белка вырабатывают практически все компоненты межклеточного матрикса дермы. Кроме того, они контролируют взаимодействие между кератиноцитами, эндотелиоцитами и обеспечивают гомеостаз и морфофункциональную организацию кожи [24]. Так как биологически активные вещества, вырабатываемые PRP, индуцируют пролиферативную и синтетическую активность фибробластов дермы, этот метод позволяет эффективно проводить коррекцию возрастных изменений кожи [25].

A. Redaelli с соавт. проводилась оценка эффективности применения PRP для коррекции морщин в области лица и шеи, а также рубцовых изменений кожи при постакне [26]. Под наблюдением в течение 3 месяцев было 23 пациента; контроль эффективности лечения проводился при помощи дермато-

скопии и фотодокументирования. Был сделан вывод, что использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, приводит к улучшению текстуры кожи лица и шеи, уменьшению выраженности мелких морщин, выравниванию тона кожи и увеличению ее эластичности.

A. Sclafani проводил исследование по использованию обогащенного тромбоцитами фибринового матрикса PRFM с целью коррекции мелких, средних и глубоких морщин, а также субцисией рубцовой ткани [3, 5, 6]. Результаты показали визуально заметное уменьшение глубины морщин [3]. В другом проведенном исследовании A. Sclafani продемонстрировал выраженное уменьшение носогубных складок после 1 процедуры введения PRFM. Улучшение состояния кожи отмечалось через 2 недели после проведения инъекции, а эффект сохранялся более 10 недель [5]. По шкале оценке морщин WAS (Wrinkle Assessment Scale) средний показатель снизился на $2,12 \pm 0,56$ через 1 неделю. После 2, 6, и 12 недель показатель снижался на $0,97 \pm 0,75$, $1,08 \pm 0,59$ и $1,13 \pm 0,72$ соответственно.

Cabrera-Ramírez и соавт. в проведенном в 2017 г. исследовании приводят данные об уменьшении процессов фотостарения кожи рук при проведении процедуры PRP. Для определения результата была произведена биопсия кожи с дорсальной поверхности руки с целью проведения гистологического исследования. Данные показали увеличение числа фибробластов и коллагена, активацию ангиогенеза, что способствовало уменьшению проявлений старения кожи, количества морщин, снижению эластола [27].

Н. В. Просяникова и соавт. доказали эффективность применения аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами ФР, в лечении хронических язвенных дефектов кожи, образовавшихся вследствие хронической венозной недостаточности или диабетической ангиопатии [28]. PRP оказала значительный эффект на длительно незаживающие раны в виде улучшения процессов регенерации, ускорения заживления дефектов. Гистологическая структура кожи стала более организованной и определенной, появились отчетливые признаки эпителизации. По данным бактериологического исследования снижался уровень микробной обсемененности. Авторы полагают, что PRP приводит к активизации местного иммунитета в ране, скорее всего, посредством

привлечения в патологический очаг иммунных клеток. Тем не менее данная гипотеза требует дальнейшего исследования.

И. В. Фирсова и соавт. оценили эффективность PRP-терапии при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта [29]. В исследовании пациенты были разделены на две группы: в первой проводилась общепринятая медикаментозная терапия; во второй дополнительно применялась аутоплазма, обогащенная тромбоцитами. У пациентов второй группы уже через неделю была отмечена положительная динамика в виде улучшения показателей гигиенических и пародонтологических индексов, снижения размеров площади очагового поражения, активации эпителизации, исчезновения гиперемии и отека слизистой оболочки, приобретения папулезным рисунком бледно-сероватого цвета. Данные цитологического исследования показали появление незрелых и зрелых форм метаплазированных клеток, что свидетельствует о повышении активности процесса регенерации эпителия. Также наблюдалось уменьшение количества нейтрофилов и кокковой микрофлоры, уменьшение признаков дегенеративных изменений в эпителиоцитах, а в последующем — более раннее увеличение количества эпителиальных клеток в сравнении с пациентами первой группы. При применении PRP процесс нормализации состояния эпителия слизистой оболочки рта в области очагов поражения протекал в более короткие сроки.

F. Casabona и соавт. (2017) полагают, что локальные инъекции PRP оказывают положительный терапевтический эффект при лечении склеротического лихена полового члена [30]. Они считают, что препаратами первой линии все же остаются кортикостероиды, однако аутоплазма, обогащенная тромбоцитами ФР, способствует регенерации в местах рубцевания, уменьшает симптоматику и улучшает качество жизни. Необходимы дальнейшие исследования для оценки долгосрочных результатов.

Также описано применение различных терапевтических комбинаций плазмотерапии с другими лечебными факторами.

В 2017 г. J. X. Law и соавт. опубликовали результаты доклинического эксперимента на мышах для оценки эффективности применения суспензии PRP с добавлением аутологичных керати-

ноцитов и фибробластов для заживления ран [31]. На спине у лабораторных мышей наносили колотую глубокую рану площадью $1,767 \text{ см}^2$. Полученные после биопсии с передней брюшной стенки образцы кожи очищали от жировой ткани и волосяных луковиц, а затем последовательно переваривали в коллагеназе типа I (Worthington, Lakewood, США) и трипсин-ЭДТА (Mediatech, Manassas, США) для выделения кератиноцитов и фибробластов. Изолированные клетки культивировали в среде Eplife/F12/DMEM (2:1:1, Gibco, Grand Island, США), с добавлением 5% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS, PAA Laboratories, Pasching, Austria). Клетки культивировали при 37°C и 5% CO_2 два дня. Затем кератиноциты и фибробласты разделяли дифференциальной трипсинизацией и подвергали обработке трипсин-ЭДТА в течение 4 минут. Затем их добавляли к PRP в концентрациях: кератиноциты — 2×10^4 клеток/ 1 см^2 , фибробласты — 3×10^4 клеток/ 1 см^2 . Такая комбинация способствовала лучшей эпителизации ткани, образованию более плотных коллагеновых пучков, дерма была подвергнута обширному ремоделированию. Окрашивание инволюкрином показало присутствие базальных кератиноцитов и дифференцированных кератиноцитов в верхнем слое эпидермиса. Такие показатели указывают на то, что эпидермис группы PRP + клетки был более зрелым и напоминал нормальную кожу. Авторы считают, что комбинация суспензии PRP с аутологичными кератиноцитами и фибробластами оказывает синергичный эффект и может быть эффективным методом заживления свежих ран.

S. Tenna и соавт. в 2017 г. показали, что комбинация PRP с аутологичной жировой трансплантацией «Nano Fat grafting» совместно или по отдельности с лазерной шлифовкой может быть эффективна при коррекции атрофических рубцов после угревой болезни [32, 33]. Nano Fat grafting (микролипофилинг) представляет собой процедуру, при которой полученный аутологичный липоаспират проходит несколько этапов эмульгирования и фильтрации, а затем микроинъекционно вводится в корректируемые области. Как правило, зонами донорами становятся колени и внутренняя поверхность бедра. В полученном образце практически отсутствуют зрелые адипоциты, однако имеется большое количество мезенхимальных стволовых клеток. Данная жидкая суспензия

может быть введена в разные подкожные слои через тонкие иглы (27 G), такие же, как и при инъекции гиалуроновой кислоты, ботокса или инсулина [34]. Высвобождаемые факторы роста PRP при комбинированной терапии приводят к лучшему усвоению мезенхимальных стволовых клеток, увеличению пролиферации клеток и их дифференцировке. Результаты ряда клинических исследований показывают, что терапия методом микролипофиллинга совместно с PRP приводила к увеличению толщины эпидермиса, усилению пролиферации фибробластов, увеличению синтеза коллагена [35–37]. Такая комбинированная терапия используется и при лечении хронических язв нижних конечностей [35].

М. Asif и соавт. изучали эффективность и безопасность применения PRP совместно с микроигльной терапией (Microneedling) для лечения рубцовых изменений после угревой болезни [38]. Принцип Microneedling заключается в иницировании синтеза коллагена. Это достигается за счет микроповреждений дермы с использованием микроигл — настолько тонких, что повреждение ткани незначительно, однако такое воздействие через «нервный стимул» активирует процесс заживления. При этом происходит высвобождение ФР, которые способствуют миграции фибробластов в очаг воздействия и стимуляции эндотелиальных клеток, что способствует неоваскуляризации. Кроме того, высвобождаемые из PRP ФР дополнительно стимулируют продукцию коллагена, запускают клеточную дифференцировку, а также оказывают противовоспалительный и антибактериальный эффект. Антибактериальное действие обеспечивается наличием в плазме антимикробных пептидов (фибринопептид А, фибринопептид В, тимозин b-4, основной белок тромбоцитов, активирующий соединительную ткань 3 пептид, RANTES, 4 фактор тромбоцитов) и содержащихся в L-PRP и L-PRF лейкоцитов, что оказывает прямой и опосредованный эффект за счет антиген-специфичных иммунных реакций. Данные эффекты дополнительно обуславливают эффективность комбинации PRP с травматизацией микроиглами [39, 40].

Совместное применение PRP с лазерной шлифовкой CO₂-фракционным лазером описано в исследовании J.-I. Na и соавт. [41]. Лазерная шлифовка CO₂-фракционным лазером часто используется с целью устранения мор-

щин на лице. Однако нередко встречаются такие осложнения, как рубцевание и длительная эритема. В исследовании 25 пациентам была выполнена процедура с применением абляционного CO₂-лазера на внутренние поверхности обеих рук для разглаживания морщин. После обработки лазером на одну руку местно наносили активированную хлоридом кальция PRP; поверхность кожи второй руки использовалась в качестве контроля. Исследование показало, что комбинация лазерной шлифовки CO₂-фракционным лазером и PRP приводит к уменьшению выраженности побочных явлений от воздействия лазером (гиперпигментации, возникающей как следствие длительного воспалительного процесса, сопровождающегося выраженной эритемой). При гистологическом анализе, проведенном через месяц после процедуры, в срезах кожи, обработанных PRP, наблюдается большая толщина эпидермиса, более организованный роговой слой и толстые пучки коллагеновых волокон по сравнению с контрольными образцами. M. Shin и соавт. в аналогичном исследовании применяли комбинацию неабляционной лазерной шлифовки CO₂-фракционным лазером и PRP с целью устранения морщин [42]. В результате в местах проведения комбинированной терапии наблюдалось большее количество фибробластов и большая плотность коллагена, чем в участках применения только лишь CO₂-фракционного лазера. Также отмечены более высокие показатели эластичности кожи и, соответственно, выраженности моделирующего эффекта. Однако механизм действия PRP при применении ее после лазеротерапии до конца не изучен. Предполагают, что основную роль играют проангиогенные факторы, индуцирующие ангиогенез и регулирующие образование кровеносных сосудов, которые повреждаются под действием лазера [43]. Очевидно, что описанные лечебные комбинации при совместном применении оказывают синергическое действие, приводящее к более выраженному эффекту, чем достигаемый при использовании каждой из методик по отдельности.

Описано сочетание плазмолифтинга с введением ботулотоксина типа А [17]. По мнению Р. Р. Ахмерова, комбинация этих инъекций позволяет одновременно разгладить мимические морщины и улучшить качество кожи. Вместе с тем аутоплазма может быть полезна при коррекции побочных эффектов

от избыточного введения ботулотоксина А (например, в виде опущения верхнего века), так как ее введение способствует улучшению кровоснабжения ткани и ускорению реиннервации. Также показана эффективность комбинации плазмолифтинга с контурной пластикой, филлерами на основе гиалуроновой кислоты, мезотерапией, биоревитализацией, интралипотерапией, химическими пилингами, нитевым лифтингом [17, 44].

Выводы

Таким образом, плазмолifting представляет собой динамично развивающийся метод клеточной терапии, саногенетические эффекты которого востребованы в различных областях медицины. Наиболее активно происходит внедрение данной технологии в дерматовенерологию и косметологию, причем лечение плазмой все чаще применяется в качестве монотерапии. Однако метод остается все еще недостаточно полно изученным, к настоящему времени пока не накоплены достаточные статистические данные о результатах его применения и, соответственно, отсутствуют стандартизированные лечебные протоколы. Таким образом, дальнейшим направлением научного поиска в этой области является проведение полноценных долгосрочных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований полезных свойств аутоплазмы, реализуемых посредством применения различных лечебных методик. ■

Литература

1. Andia I., Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates // *Regen Med.* 2013; 8 (5): 645–658.
2. Freymiller E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use // *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 1046.
3. Wrotniak M., Bielecki T., Gaździk T. S. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery // *Orthop Traumatol Rehabil.* 2007; 9: 227–238.
4. Sclafani A. Safety, efficacy and utility of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery // *Arch Facial Plast Surg.* 2011; 13 (4): 247–250.
5. Sclafani A. Platelet-rich fibrin matrix for improvement of deep nasolabial folds // *J Cosm Dermatol.* 2010; 9: 66–71.
6. Sclafani A. Applications of platelet-rich fibrin matrix in facial plastic surgery // *Arch Facial Plast Surg.* 2009; 25 (4): 271–276.
7. Ehrenfest D. M., Bielecki T., Mishra A. et al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich

- plasma (PRP), platelet-rich brin (PRF), brin gel polymerization and leukocytes // Curr Pharm Biotechnol. 2012; 13 (7): 1131–1137.
8. Bosch G., Moleman M., Barneveld A. et al. The effects of platelet-rich plasma on the neovascularization of surgically created equine superficial digital exor tendon lesions // Scand J Med Sci Sports. 2011; 21 (4): 554–561.
9. Ахмеров Р. Р., Овечкина М. В., Цыпиков Д. Э., Воробьев А. А., Мансурова Т. Г. Технология Plasmolifting — инъекционная форма тромбоцитарной аутоплазмы для лечения хронических пародонтитов I–II степени тяжести // Пародонтология. 2013. № 1 (66). С. 45–47.
10. Ахмеров Р. Р., Зарудий Р. Ф., Овечкина М. В., Цыпиков Д. Э., Воробьев А. А. Технология Plasmolifting — инъекционная форма тромбоцитарной аутоплазмы для лечения хронических катаральных гингивитов // Пародонтология. 2012. № 4 (65). С. 80–84.
11. Чалый М. Е. и соавт. Способ лечения эректильной дисфункции. Патент РФ № 2514639.
12. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Чалый М. Е., Епифанова М. В., Краснов А. О. Применение клеточных технологий в андрологической практике // Урология. 2016; 1 (приложение 1).
13. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Чалый М. Е., Епифанова М. В., Перевезина Н. О., Артеменко С. А. Клеточные технологии в лечении мужского бесплодия, обусловленного необструктивной азооспермией // Урология. 2017.
14. Andia I., Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates // Regenerative Medicine. 2013; 8 (5): 645–658.
15. Li X., Zhou X., Zeng S. et al. Effects of intramyocardial injection of platelet-rich plasma on the healing process after myocardial infarction // Coron Artery Dis. 19 (5); 363–370.
16. Lopes-Plandolit, Morales M. et al. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects // Cornea. 2010; 29 (8): 843–848.
17. Ахмеров Р. Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting™. М.: Литтеппа, 2014.
18. Hersant B., La Padula S., SidAhmed-Mezi M., Rodriguez A. M., Meningaud J. P. Use of platelet-rich plasma (PRP) in microsurgery // J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2017, Jun 19. Pii. S2468–7855 (17)30103–9. DOI: 10.1016/j.jormas.2017.05.009.
19. Trink A., Sorbellini E., Bezzola P. et al. A randomized, double-blind, placebo- and activecontrolled, half-head study to evaluate the effects of platelet-rich plasma on alopecia areata // Br J Dermatol. 2013; 169: 690–694.
20. Donavan J. Successful treatment of corticosteroid-resistant ophiasis-type alopecia areata with platelet-rich plasma // JAAD Case reports. 2015; 1 (5): 305–307.
21. Thamer Mubki et al. Platelet-rich plasma combined with intralesional triamcinolone acetonide for the treatment of Alopecia Areata: A case report // Journal of Dermatology and Dermatologic Surgery. 2016; (20): 87–90.
22. Cerevelli V., Garcovich S. et al. The effect of Autologous Activated platelet-rich plasma (AA-PRP) injections on pattern hair loss: clinical and histomorphometric evaluation // Biomed Reserch International. 2014; 760–709.
23. Giordano S., Romeo M., Lankinen P. Platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: Does it work? Evidence from meta analysis // J Cosmet Dermatol. 2017, Mar 13. DOI: 10.1111/jocd.12331.
24. Kim W., Park B., Park S., Kim H. et al. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: activation of dermal fibroblast by secretory factors // J Dermatol Sci. 2009; 53: 96–102.
25. Kakudo N., Minakata T., Mitsui T., Kushida S., Notodihardjo F. Z., Kusumoto K. Proliferation-promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts // Plast Reconstr Surg. 2008; 22: 1352–1360.
26. Redaelli A., Romano D., Marciano A. Face and neck revitalization with platelet-rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients // J Drugs Dermatol. 2010; 9 (5): 466–472.
27. Cabrera-Ramirez J. O., Puebla-Mora A. G., González-Ojeda A., García-Martínez D., Cortés-Lares J. A., Márquez-Valdés A. R., Contreras-Hernández G. I., Bracamontes-Blanco J., Saucedo Ortiz J. A., Fuentes-Orozco C. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Photodamage of the Skin of the Hands // Actas Dermosifiliogr. 2017, Jun 15. Pii: S0001–7310 (17)30208–9. DOI: 10.1016/j.ad.2017.04.006.
28. Просяникова Н. В., Лунова Е. В., Покровский К. А., Тарасенко Г. Н. Тромбоцитарная масса при хронических язвенных дефектах кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013. № 2. С. 20.
29. Фирсова И. В., Поройский С. В., Македонова Ю. А., Питерская Н. В., Михальченко В. Ф. Эффективность ррп-терапии при эрозивно-язвенной форме красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта. 2016. Вып. 1 (57).
30. Casabona F., Gambelli I., Casabona F., Santi P., Santori G., Baldelli I. Autologous platelet-rich plasma (PRP) in chronic penile lichen sclerosis: the impact on tissue repair and patient quality of life // Int Urol Nephrol. 2017, Apr; 49 (4): 573–580. DOI: 10.1007/s11255–017–1523–0.
31. Law J. X., Chowdhury S. R., Saim A. B., Idrus R. B. H. Platelet-rich plasma with keratinocytes and fibroblasts enhance healing of full-thickness wounds // J Tissue Viability. 2017, Aug; 26 (3): 208–215. DOI: 10.1016/j.jtv.2017.05.003.
32. Barone M., Tenna S., Cogliandro A., Panasiti V., Nobile C., Persichetti P. Application of regenerative medicine in treatment of acne scars // Plast Aesthet Res. 2016; 3: 235–239.
33. Tenna S., Cogliandro A., Barone M., Panasiti V., Tirindelli M., Nobile C., Persichetti P. Comparative Study Using Autologous Fat Grafts Plus Platelet-Rich Plasma With or Without Fractional CO2 Laser Resurfacing in Treatment of Acne Scars: Analysis of Outcomes and Satisfaction With FACE-Q // Aesthetic Plast Surg. 2017, Jun; 41 (3): 661–666. DOI: 10.1007/s00266–017–0777–3.
34. Lo Furno D., Tamburino S., Mannino G., Gili E., Lombardo G., Tarico M. S., Vancheri C., Giuffrida R., Perrotta R. E. NANOFAT 2.0: experimental evidence for a fat grafting rich in mesenchymal stem cells // Physiol Res. 2017, Apr 12.
35. Cervelli V., Gentile P., Grimaldi M. Regenerative surgery: use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers // Aesthetic Plast Surg. 2009; 33: 340–345. [PubMed].
36. Marco K., Marazzi M., Luisa Torre M. L., Vigo D. Fat injection for cases of severe burn outcomes: a new perspective of scar remodeling and reduction // Aesthetic Plast Surg. 2008; 32: 465–469. [PubMed].
37. De Benito J., Fernandez I., Nanda V. Treatment of depressed scars with a dissecting cannula and an autologous fat graft // Aesthetic Plast Surg. 1999; 23: 367–370. [PubMed].
38. Asif M., Kanodia S., Singh K. Combined autologous platelet-rich plasma with microneedling versus microneedling with distilled water in the treatment of atrophic acne scars: a concurrent split-face study // J Cosmet Dermatol. 2016, Dec; 15 (4): 434–443. DOI: 10.1111/jocd.12207. Epub 2016 Jan 8.
39. Bharadwaj D. Collagen induction therapy with dermaroller // Community Based Med J. 2012; 1: 35–37.
40. Majid I. Microneedling therapy in atrophic facial scars: an objective assessment // J Cutan Aesthet Surg. 2009; 2: 26–30.
41. Na J., Choi M., Choi H., Jeong J. et al. Rapid Healing and Reduced Erythema after Ablative Fractional Carbon Dioxide Laser Resurfacing Combined with the Application of Autologous Platelet-Rich Plasma // Dermatol Surg. 2011; 37: 463–468.
42. Shin M., Lee J., Lee S., Kim N. Platelet-Rich Plasma Combined with Fractional Laser Therapy for Skin Rejuvenation // Dermatol Surg. 2012; 38: 623–630.
43. Fife D., Fitzpatrick R., Zachary C. Complications of fractional CO2 laser resurfacing: four cases // Lasers Surg Med. 2009; 41: 179–184.
44. Пальцев М. А., Терских В. В., Васильев А. В. Что есть стволовая клетка. В кн.: Биология стволовых клеток и клеточные технологии / Под ред. М. А. Пальцева. М.: Медицина; Шико, 2009. Т. 1. С. 13–30.

Оценка факторов риска развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с онкологической патологией

В. С. Серебряков*

А. А. Плоскирева**, ¹, доктор медицинских наук

В. Л. Мельников***, доктор медицинских наук

* ГБУЗ ООД, Пенза

** ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва

*** ФГБОУ ВО ПГУ, Пенза

Резюме. Изучены факторы риска развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с онкологической патологией. Значимыми факторами риска развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, являются возраст пациента старше 60 лет, наличие онкологической патологии лимфатической и кроветворной ткани, длительность основного онкологического заболевания была менее 1 года, наличие коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: инфекции, медицинская помощь, пневмония, факторы риска.

Abstract. Risk factors for pneumonia development connected with providing medical aid to patients with oncological pathology were studied. The relevant risk factors for pneumonia development connected with providing the medical aid are the age of the patient over 60 years, oncological pathology of lymphatic and blood-forming tissues, duration of the main oncological pathology less than one year, comorbid pathology of cardiovascular system.

Keywords: infections, medical aid, pneumonia, risk factors.

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляют значимую проблему медицинской науки, что обусловлено широтой распространения, риском развития негативных последствий для здоровья пациентов, увеличением экономических затрат на лечение [1]. По мнению ВОЗ риск ИСМП есть для учреждения здравоохранения любого типа и не зависит от страны [2].

По данным экспертов ИСМП диагностируются у 5–10% пациентов, находящихся в стационарах, и являются десятой по значимости причиной смертности населения. По данным официальной статистики в Российской Федерации ежегодно регистрируется до 30 тыс. случаев ИСМП (0,8 на 1000 пациентов), однако по мнению большинства специалистов истинная частота ИСМП

выше и составляет не менее 2–2,5 млн человек [3].

В структуре ИСМП наиболее частыми являются гнойно-септические послеоперационные инфекции (17%), инфекции нижних дыхательных путей, в первую очередь пневмонии (24%), мочевыводящих путей (МВП) (27%) и инфекции крови (10,5%), что определяет актуальность научных работ, направленных на изучение их клинических особенностей [4].

Риски возникновения ИСМП определяются целым рядом факторов. Наиболее высокими они являются для пациентов крайних возрастных групп (новорожденные дети, пожилые люди), с сочетанной сопутствующей патологией, нуждающиеся в инвазивных медицинских манипуляциях, трансплантации органов, химиотерапии и т.п. В этой связи развитие научных исследований в области профилактики ИСМП направлено на выявление факторов риска возникновения ИСМП у отдельных категорий пациентов в различных типах учрежде-

ний здравоохранения и является одной из задач Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [3].

Целью настоящего исследования было изучение факторов риска развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с онкологической патологией.

Материалы и методы исследования

С 2012 по 2017 г. на базе Пензенского областного онкологического диспансера под наблюдением находилось 150 пациентов с онкологической патологией, у которых были диагностированы инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. У 24 пациентов с установленным диагнозом пневмонии, связанной с оказанием медицинской помощи, проведен анализ анамнестических и клинических факторов риска развития инфекции с использованием специально разработанных оценочных таблиц. Микробиологическое исследе-

¹ Контактная информация:
antonina@ploskireva.com

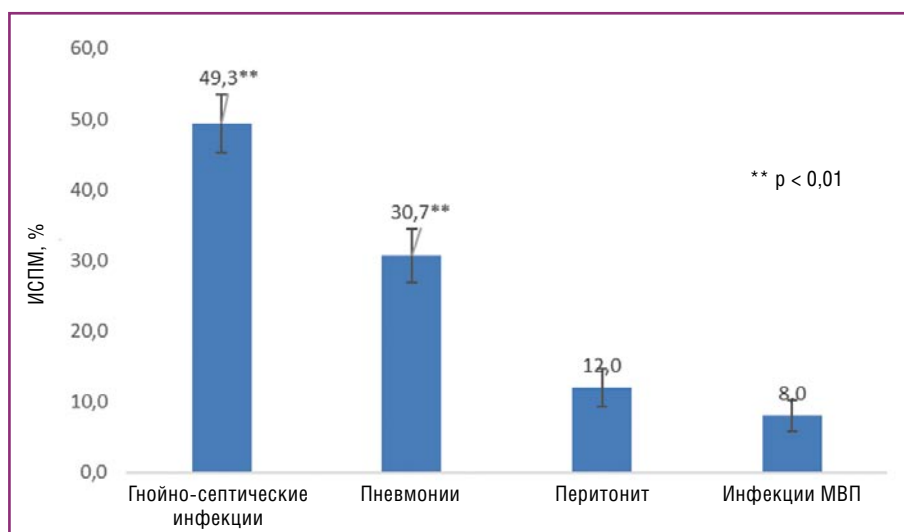


Рис. 1. Частота различных ИСПМ у больных с онкологической патологией, %

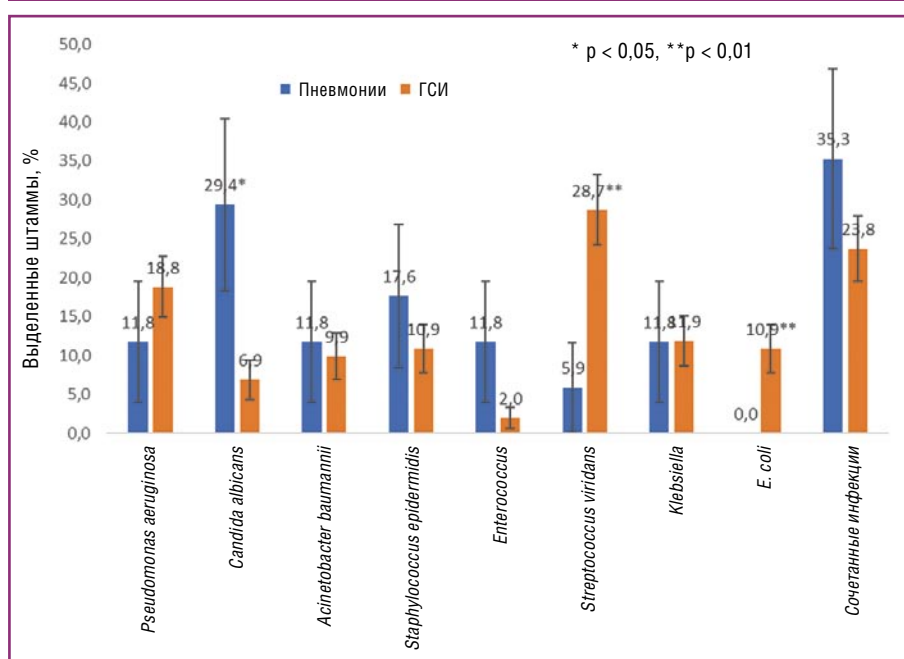


Рис. 2. Этиология гнойно-септических ИСПМ и пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, %

дование биологических материалов от больных с установленными ИСПМ проводилось на базе лаборатории больницы по общепринятым методикам [5].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ средств Microsoft Excel. Статистический анализ включал в себя описательный анализ количественных и порядковых данных с расчетом значений среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), ошибки среднего (m) для всех групп пациентов. Оценка качественных переменных проводилась путем расчета значений

выборочной доли (W), ее стандартной ошибки (SE).

Сравнение достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами проводили после проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по t-критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическими критериями. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высокодостоверными — при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$. Сравнительный анализ качественных переменных проводился

с помощью точного двухстороннего критерия Фишера для частот менее 5 [6].

Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено, что в общей структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у больных с онкологической патологией преобладали гнойно-септические инфекции. Вторыми по значимости были пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи, которые диагностировались у трети пациентов, что определяет значимость этой патологии и диктует необходимость установления факторов риска ее развития (рис. 1).

Значимость изучения факторов риска пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, определяется и социально-экономическими аспектами. Так, среднее количество койко-дней, которое было зарегистрировано у данных больных, составило $31,9 \pm 4,02$ суток.

Проведение микробиологического исследования биологического материала при гнойно-септических ИСПМ (отделяемое из послеоперационных ран) и пневмониях, связанных с оказанием медицинской помощи (мокрота), показало, что в этиологической структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у больных с онкологической патологией абсолютно доминирующих возбудителей нет. Обнаруживаются *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp., *Streptococcus viridans*, *Klebsiella* spp. и *E. coli*, при этом в этиологической структуре пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, по сравнению с гнойно-септическими ИСПМ достоверно чаще присутствует *Candida albicans* ($p < 0,05$) и достоверно реже — *Streptococcus viridans* и *E. coli* (рис. 2).

Обращает на себя внимание высокая частота сочетанной этиологии ИСПМ — при гнойно-септических инфекциях она составляет 35,3%, а при пневмониях — 23,8%. Наиболее часто одним из возбудителей при сочетанных ИСПМ были грибы рода *Candida*.

Факторы риска развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, были проанализированы у 24 пациентов с онкологической патологией.

Гендерная структура пациентов была представлена равнозначным распределением — мужчин 54,2%, женщин 45,8% (различия не достоверны, $p > 0,05$).

Средний возраст обследованных пациентов составил $63 \pm 2,1$ года (ДИ: 58,9–67,1 года, минимум 41 год, максимум 85 лет). Проведенный анализ возрастной структуры пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, показал, что более половины пациентов были в возрасте старше 60 лет, в то время как пациентов в возрасте от 40 до 50 лет было менее 10%. Больных с пневмониями, связанными с оказанием медицинской помощи, младше 40 лет выявлено не было (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что для пациентов старше 60 лет относительный риск развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, по сравнению с больными в возрасте от 40 до 50 лет выше в 7,5 раз, а по сравнению с пациентами в возрасте от 50 до 60 лет — в 2,1 раза.

Анализ структуры основной онкологической патологии, как возможного фактора риска развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, показал, что наиболее часто данная патология отмечалась при онкологических заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), крови и мочевыводящих путей (различия не достоверны, $p > 0,05$) (рис. 4).

Сравнение общей для обоих полов структуры онкологической заболеваемости в 2015 г. в Российской Федерации по данным МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ [7] и полученной в ходе исследования структуры основной онкологической патологии при пневмониях, связанных с оказанием медицинской помощи, показало, что данные ИСМП достоверно чаще, чем в популяции

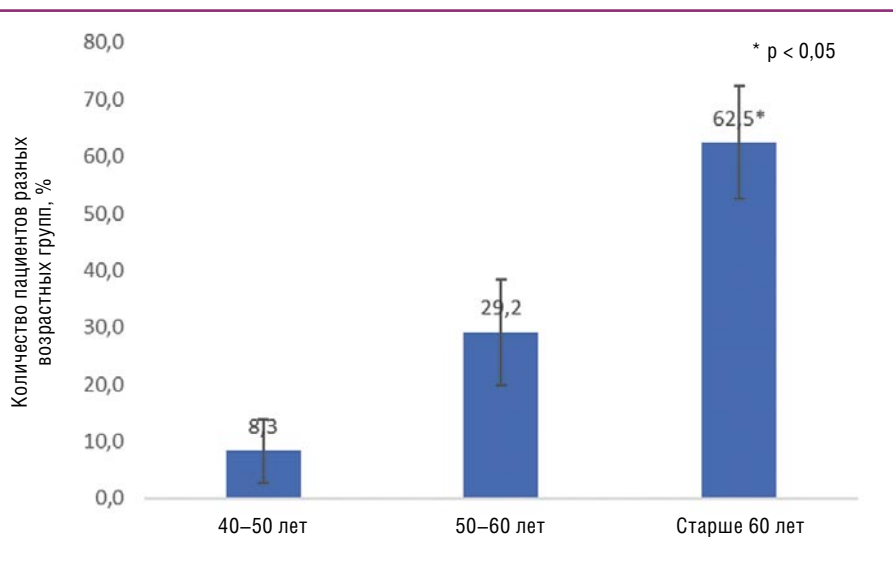


Рис. 3. Возрастная структура пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, %



Рис. 4. Структура основной онкологической патологии при пневмониях, связанных с оказанием медицинской помощи

Сравнение структуры онкологической патологии при пневмониях, связанных с оказанием медицинской помощи, с популяционным уровнем

Таблица

Онкологическое заболевание	Популяционный уровень онкологической патологии [7]	Структура основной онкологической патологии при пневмониях, связанных с оказанием медицинской помощи		Достоверность различий
	%	%	± %	
Кожа	14,2	0	0	$p < 0,01$
Молочная железа	11,4	4,2	4,1	$0,1 > p > 0,05$
Дыхательная система	10,2	12,5	8,3	Различия не достоверны, $p > 0,05$
ЖКТ	20,9	33,3	9,6	Различия не достоверны, $p > 0,05$
Лимфатическая и кроветворная ткань	4,7	20,8	8,3	$p < 0,05$
Половые органы	15,9	8,3	5,6	Различия не достоверны, $p > 0,05$
Органы МВП	6,6	20,8	8,3	$0,1 > p > 0,05$

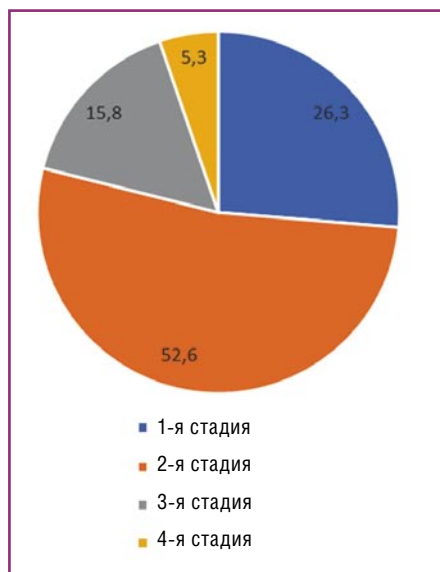


Рис. 5. Структура стадий основной онкологической патологии у пациентов с пневмониями, связанными с оказанием медицинской помощи, %

больных с онкологической патологией, регистрируются в случае заболеваний лимфатической и кроветворной ткани ($p < 0,05$) и реже при заболеваниях кожи ($p < 0,01$) (табл.).

Проведенное исследование показывает, что шансы развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, в случае онкологических заболеваний лимфатической и кроветворной ткани выше в 5,3 раза. Онкологические заболевания дыхательной системы не влияют на риск развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи.

В структуре стадий основной онкологической патологии при пневмониях, связанных с оказанием медицинской помощи, достоверно чаще отмечалась 2-я стадия (рис. 5).

Средняя длительность основного онкологического заболевания у пациентов с пневмониями, связанными с оказанием медицинской помощи, составила $1,4 \pm 0,43$ года (ДИ: 0,5–2,2 года, минимум 1 месяц, максимум 9 лет). Однако дифференцированный анализ длительности основного онкологического заболевания показал, что достоверно чаще пневмонии, связанные с оказанием медицинской помощи, развивались у пациентов, у которых длительность основного заболевания была менее 1 года ($62,5 \pm 9,9\%$ пациентов), чем для больных с продолжительностью заболевания от 1 до 5 лет ($29,2 \pm 9,3\%$, $p < 0,05$) и более 5 лет ($8,3 \pm 5,6\%$, $p < 0,01$).

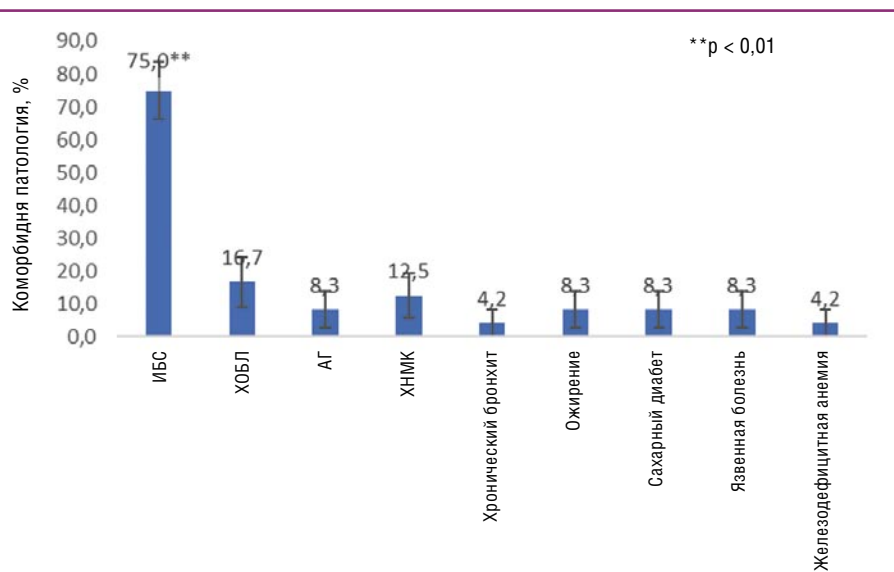


Рис. 6. Структура коморбидной патологии у пациентов с пневмониями, связанными с оказанием медицинской помощи, %

Оперативное лечение основного онкологического заболевания проводилось у $75,0 \pm 8,8\%$ больных, у $66,6 \pm 9,6\%$ пациентов была необходимость проведения искусственной вентиляции легких. Курение отметили $37,5 \pm 9,9\%$ пациентов.

Наиболее значимым фактором риска развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, было наличие коморбидной патологии (95,8% пациентов), наличие которой повышало риск ИСМП в 22,8 раза.

В структуре коморбидной патологии преобладала патология сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности ишемическая болезнь сердца (рис. 6).

Следует подчеркнуть, что у 41,7% пациентов с пневмониями, связанными с оказанием медицинской помощи, отмечалась сочетанная коморбидная патология, среди которой наиболее частой была патология ССС.

Таким образом, развитие пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, у больных с онкологической патологией представляет значимую проблему, ввиду высокой частоты развития (у трети пациентов) и увеличения продолжительности госпитализации в среднем до 1 месяца. К значимым факторам риска развития пневмоний, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов с онкологической патологией можно отнести возраст старше 60 лет, наличие основного заболевания лимфатической и кроветворной ткани, длительность основной онкологической патологии менее 1 года и наличие коморбидной патологии, в первую очередь ишемической болезни сердца. ■

Литература

1. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И., Брусина Е. Б., Благоданова А. С., Зуева Л. П., Ковалишена О. В., Стасенко В. Л., Тутельян А. В., Фельдблюм И. В., Шкарин В. В. Основы современной классификации инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011. № 3.
2. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection Worldwide. A systematic review of the literature. World Health Organization, 2011. 40 p. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501507_eng.pdf (дата обращения 20.11.2017).
3. Покровский В. И., Акимкин В. Г., Брико Н. И., Брусина Е. Б., Благоданова А. С., Зуева Л. П., Ковалишена О. В., Стасенко В. Л., Тутельян А. В., Фельдблюм И. В., Шкарин В. В. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Н. Новгород, 2012. 84 с.
4. Асланов Б. И., Зуева Л. П., Любимова А. В., Колосовская Е. Н., Долгий А. А., Осмирко Т. В. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации. М., 2014. 58 с.
5. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985.
6. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 144 с.
7. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с.

Современные особенности клиники, диагностики и терапии больных буллезным эпидермолизом

Л. А. Юсупова*,¹, доктор медицинских наук, профессор

Е. И. Юнусова*, кандидат медицинских наук

З. Ш. Гараева*, кандидат медицинских наук

Г. И. Мавлютова*, кандидат медицинских наук

М. А. Морозова**

* ГБОУ ДПО КГМА МЗ РФ, Казань

** ГАУЗ РККВД, Казань

Резюме. В статье приводятся данные о буллезном эпидермолизе, группе редких наследственных генетических заболеваний кожи, обусловленных мутациями ряда генов, ответственных за синтез структурных белков кожи. Приводятся патогенетические механизмы, приводящие к развитию буллезного эпидермолиза и ухудшению клинической симптоматики заболевания. В статье раскрываются сведения о методах диагностики, вариантах терапии и профилактики этих больных.

Ключевые слова: буллезный эпидермолиз, патогенез, наследственный дерматоз, диагностика, профилактика, терапия.

Abstract. The article presents information on epidermolysis bullosa, a rare genetic skin disease caused by mutations of several genes responsible for the synthesis of structural proteins of the skin. The pathogenic mechanisms causing the development of epidermolysis bullosa and deterioration of the clinical symptoms of the disease were given. The article describes the critical diagnostic criteria and options of treatment and prevention for these patients.

Keywords: epidermolysis bullosa, pathogenesis, hereditary dermatosis, diagnostics, prevention, therapy.

Буллезный эпидермолиз (БЭ) — это группа редких наследственных генетических заболеваний кожи, обусловленных мутациями ряда генов, ответственных за синтез структурных белков кожи. Для заболевания характерна склонность кожи и слизистых оболочек к образованию пузырей, преимущественно на местах незначительного механического воздействия, вследствие нарушения межклеточных связей в эпидермисе или дермоэпидермальном соединении [1, 2]. Наиболее часто пациенты с буллезным эпидермолизом регистрируются в возрасте от 1 до 5 лет. По данным Ю. Ю. Коталевской с соавт., на долю дистрофического варианта приходится больше половины пациентов от общего количества всех форм буллезного эпидермолиза [3]. На сегодняшний день своевременная диагностика и терапия буллезного эпидермолиза остаются одной из главных проблем в медицине. При любой форме буллезный эпидермолиз протекает тяжело, инвалидизация наступает в первые годы течения болезни.

Развитие буллезного эпидермолиза обусловлено мутациями генов, кодирующих структурные белки кожи, которые обеспечивают связь между эпидермисом и дермой. К настоящему времени в 15 генах структурных белков кожи выявлено более 1000 мутаций, способных приводить к развитию различных клинических типов врожденного буллезного эпидермолиза [4–6]. С мутациями связаны нарушения синтеза белков: отсутствие белка, синтез функционально неполноценного белка, синтез белка с нарушениями структуры, облегчающими доступ к белку протеаз, что приводит к его быстрому разрушению. Белками, с которыми связано развитие заболевания, являются кератины 5 и 14, десмоплакин, плакофилин-1, плектин, интегрин $\alpha\beta 4$,

ламинин 332, коллагены VII и XVII типов, киндлин. Эти белки имеют различную локализацию в коже: в кератиноцитах локализуются кератины 5 и 14, внутри светлой пластинки (lamina lucida) базальной мембраны — интегрин $\alpha\beta 4$, ламинин 332, коллаген XVII типа, под темной пластинкой (lamina densa) базальной мембраны — коллаген VII типа, на разных уровнях эпидермиса — киндлин [4, 5].

Выделяют несколько основных типов буллезного эпидермолиза на основе особенностей механизма образования пузырей и клинической картины: простой буллезный эпидермолиз, пограничный буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, синдром Киндлера (разный уровень образования пузырей) [7].

Эпидермолиз буллезный простой

Эпидермолиз буллезный простой характеризуется образованием внутриэпидермальных пузырей в результате дезинтеграции и цитолиза кератиноцитов без признаков рубцевания, атрофии и образования милиумов. Тип наследования аутосомно-доминантный. Первые признаки заболевания обычно проявляются на первом году жизни, иногда могут быть уже при рождении ребенка. На месте легкой травматизации, чаще в области кистей, стоп, спины, локтевых и коленных суставов, затылочной области, на неизменной коже появляются пузыри различных размеров (от 0,5 до 7 см и более) с плотной крышкой и прозрачным содержимым. Симптом Никольского отрицательный, акантолитические клетки в содержимом пузыря отсутствуют. Через несколько дней пузыри вскрываются, образуя эрозии, покрываемые корками и быстро эпителизирующиеся, не оставляя рубцовых изменений кожи или атрофии. Пузырей обычно больше в теплый период года при выраженном гиперидрозе. С возрастом поражения локализуются в основном

¹ Контактная информация: yulizadoc@hotmail.com

на конечностях, особенно на стопах и кистях, чему способствует большая травматизация этих участков кожи, тесная, плохо подобранная обувь, а также на участках тесного прилегания одежды. Пузыри появляются на протяжении всей жизни, но в постпубертатный период их количество уменьшается. Слизистые оболочки, ногти не поражаются или их изменения минимальны. Общее состояние больного не изменяется. Возможна пренатальная диагностика этой формы заболевания по высокому содержанию в сыворотке крови беременной α -фетопротеина во II триместре. Эпидермолиз буллезный простой летний Вебера—Коккейна — абортивная локализованная форма эпидермолиза буллезного простого. Характеризуется образованием пузырей на коже кистей и стоп лишь в летнее время года при выраженном ладонно-подошвенном гипергидрозе [8, 12].

Эпидермолиз буллезный соединительный

Эпидермолиз буллезный соединительный характеризуется образованием подэпидермальных пузырей за счет поражения lamina lucida эпидермодермального соединения, расположенной между плазматической мембраной базальных кератиноцитов и базальной мембраной кожи, и развитием атрофических изменений кожи в очагах поражения. Возможна пренатальная диагностика с помощью биопсии кожи 18-недельного плода на основании выявления указанных изменений. Тип наследования аутосомно-рецессивный.

Процесс характеризуется появлением пузырей и эрозий уже при рождении ребенка или вскоре после него. В течение нескольких дней процесс генерализуется. Основная локализация высыпаний — кожа груди, головы, слизистые оболочки рта, гортани, трахеи. Хотя кожа кистей и стоп не изменена, ногтевые пластинки дистрофичны, развиваются анонихия, акроостеолиз. Образующиеся на месте пузырей эрозивные поверхности заживают медленно, оставляя участки атрофии кожи. Рубцов и милиумов нет. Многие дети умирают в первые месяцы жизни от сепсиса, анемии [8].

Эпидермолиз буллезный дистрофический

Эпидермолиз буллезный дистрофический характеризуется образованием пузырей вследствие дерматолита — гибели коллагеновых фибрилл в сосочковом слое дермы ниже lamina densa. Формируются эрозивно-язвенные поверхности, заживающие рубцами, характерны также образование милиумов, изменение ногтей, волос, зубов и другие аномалии.

Эпидермолиз буллезный дистрофический рецессивный генерализованный

Эпидермолиз буллезный дистрофический рецессивный генерализованный (эпидермолиз буллезный дистрофический полидиспластический) отличается образованием пузырей в сосочковом слое дермы и в результате дерматолита — лизиса коллагеновых фибрилл с фагоцитозом их макрофагами и разрушениями ниже lamina densa. Патологический процесс связывают с увеличением уровня и активности фермента коллагеназы, разрушающей основной компонент опорных коллагеновых фибрилл — коллаген VII (коллагенолиз). Возможна пренатальная диагностика болезни по результатам биопсии кожи плода на 21-й неделе развития и выявления описанных ранее изменений. Первые признаки заболевания появляются уже при рождении (60% больных) или в первые недели жизни. Крупные пузыри, нередко с геморрагическим содержимым, возникают спонтанно на любом участке кожного покрова и слизистых оболочек. Обширные длительно не заживающие эрозивно-язвенные поверхности, образующиеся при их вскрытии, затрудняют уход и вскармливание новорожденных. Симптом эпидермальной отслойки положительный.

На эрозивно-язвенных, нередко кровоточащих, болезненных участках развиваются вегетации. Заживление их происходит медленно, с формированием уродствующих атрофических рубцов. Рубцовые изменения пищевода, глотки, слизистой оболочки рта могут затруднять прием пищи, облитерировать выводные протоки слюнных желез, ограничивать подвижность языка и привести к развитию лейкоплакии. Поражения глаз в виде эрозивно-язвенного кератита с последующим рубцеванием приводят к потере зрения, рубцовому эктропиону, облитерации протоков слезных желез. Наблюдаются также акроцианоз, склеродермоподобные изменения кожи кистей, стоп с формированием сгибательных контрактур суставов, акроостеолизом и характерной деформацией кистей по типу «варежки» в результате сращения и деформации пальцев. Характерна также дистрофия ногтей, волос, зубов. Возможны нарушения эндокринной (гипофункция щитовидной железы, гипофиза), нервной (эпилепсия, отставание умственного развития) систем. Отмечается высокая летальность в раннем детском возрасте от сепсиса, анемии, нарушения питания, в более старшем возрасте — от злокачественных новообразований кожи, пищевода, органов полости рта [8].

Эпидермолиз буллезный дистрофический доминантный

Эпидермолиз буллезный дистрофический доминантный (эпидермолиз буллезный дистрофический гиперпластический) характеризуется образованием пузырей в дерме (дерматолит) ниже lamina densa за счет гибели опорных коллагеновых фибрилл; возможна пренатальная диагностика (по аналогии с дистрофическим полидиспластическим буллезным эпидермолизом). Тип наследования аутосомно-доминантный. Первые проявления болезни появляются в раннем детском возрасте или несколько позднее (4–10 лет). Пузыри возникают после незначительной травмы, чаще в области конечностей. Они напряженные, плотные, с серозным или геморрагическим содержимым: вскрываясь, образуют эрозивно-язвенные поверхности, заживающие медленно с образованием мягкой или келоидоподобной рубцовой атрофии вначале розового, затем белого цвета. В области суставов на месте пузырей формируются обширные поля поражения в виде рубцовой ткани с множеством эпидермальных кист (милиумы). Симптом эпидермальной отслойки положительный. Ногти, вовлеченные в процесс, утолщены, дистрофичны. Слизистые оболочки поражаются редко. Волосы, зубы и общее развитие обычно не изменяются, однако часто отмечается ассоциация с ихтиозом, фолликулярным кератозом, гипертрихозом. Диагноз буллезного эпидермолиза основывается на клинических и гистологических данных. Возможна пренатальная диагностика заболевания. Дифференциальный диагноз в раннем детском возрасте проводят с эпидермолитическим ихтиозом, при котором доминирует кератоз; эпидемической пузырчаткой новорожденных, для которой характерно острое начало с лихорадкой, интоксикацией и воспалительными пузырями в результате некротических процессов в эпидермисе, вызванных стафилококком. У детей более старшего возраста некоторые формы БЭ дифференцируют от доброкачественного буллезного пемфигоида, который отличается линейным отложением IgA вдоль назальной мембраны. Антитела к lamina densa, VII типу коллагена, пемфигоидные и др. помогают установить характер дефекта и уточнить диагностику [8, 9].

На основании только анамнестических и клинических данных не всегда представляется возможным установить диагноз БЭ. У детей старшего возраста в диагностике помогает сбор анамнеза (начало заболевания, значение механического фактора в развитии пузырей и эрозий, постоянно прогрессирующее течение, последовательность развития симптомов, наследственная отяго-

ценность). Обнаружение определенных специфических клинических признаков некоторых форм БЭ может указать на данную патологию, но в большинстве случаев для уточнения диагноза требуется проведение лабораторной диагностики. Традиционное патоморфологическое исследование биоптата кожи не позволяет различить клинические формы БЭ между собой, но при определенном опыте можно отличить по уровню образования пузыря от истинной акантолитической пузырчатки. После исключения всех других возможных заболеваний для подтверждения диагноза заподозренного БЭ и установления его группы могут быть использованы дополнительные методы диагностики: иммунофлюоресцентное антигенное картирование (ИАК), трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ) и генетический анализ (молекулярная или ДНК-диагностика) [9].

Трансмиссионная электронная микроскопия

До начала использования в практике иммунофлюоресцентного анализа ТЭМ являлась «золотым» стандартом в диагностике БЭ, так как позволяла определить уровень образования пузыря и обнаружить ультраструктурные изменения в коже и непосредственно в поврежденных структурах, таких как кератиновые филаменты, десмосомы, полудесмосомы, крепящие (якорные) филаменты, крепящие (якорные) фибриллы, которые при определенных формах БЭ могут отсутствовать, либо содержаться в коже в недостаточном количестве, либо иметь дефектную структуру [9].

Иммунофлюоресцентное антигенное картирование

Иммунофлюоресцентное антигенное картирование было впервые описано в 1981 г. В основе метода лежит последовательная обработка препарата кожи пациента первичными антителами к структурным белкам кожи и вторичными антителами, мечеными флюоресцирующей меткой, которые связываются с первичными антителами. В связи с тем, что известно большое количество белков, дефекты которых приводят к развитию БЭ (кератины 5 и 14, плектин, плакофилин-1, десмоплакин, ламинин 332, интегрин $\alpha 6 \beta 4$, коллагены VII и XVII типов, киндлин-1), необходимо определять экспрессию каждого из них. Поэтому для проведения исследования методом ИАК из полученного биоптата кожи изготавливают несколько гистологических препаратов [9–11].

Метод используется для определения уровня образования пузыря (внутриэпидермально, внутри светлой пластинки базальной мембраны, под плотной пластинкой базальной мембраны). ИАК позволяет также определить, дефицит какого из связывающих структуры дермы и эпидермиса белков наблюдается. ИАК определяет экспрессию структурных белков в зоне дермоэпидермального соединения, то есть их присутствие, снижение или отсутствие их экспрессии. Для исследований методом ИАК используют первичные и вторичные моноклональные и поликлональные антитела. Этот метод диагностики более распространен, легче выполнен и дешевле по сравнению с ТЭМ. Для правильной постановки диагноза методом ИАК нужно иметь достаточный опыт получения биообразцов кожи, причем одним из требований к получению биообразцов является наличие свежего (не более 24 часов) пузыря на коже. Пузырь может быть как появившимся спонтанно, так и индуцированным намеренно, например, с помощью трения кожи. Биопсию проводят на границе видимо здоровой кожи и свежего пузыря или в зоне трения (через 30 мин после его окончания). Полученный биоптат сразу же подвергается заморозке жидким азотом или помещается в физиологический раствор (0,9% NaCl) на срок не более 24 часов. Для более продолжительного хранения используют специальную транспортную среду Michel. В таком состоянии биообразцы кожи могут сохраняться в течение нескольких недель [12].

Генетический анализ (молекулярная или ДНК-диагностика)

Генетический анализ (молекулярная или ДНК-диагностика) является оптимальным методом для определения типа наследования и специфических мутаций, имеющихся у больных БЭ, а также наиболее точным методом для верификации различных клинических форм простого, пограничного и дистрофического БЭ. Поиск известных мутаций является первичным диагностическим подходом, особенно в семьях больных БЭ с аутосомно-доминантным типом наследования, в силу того, что данные мутации, как правило, идентичны в семье, страдающей данным заболеванием. Также имеются данные, что поиск неизвестных мутаций может быть осуществлен с использованием ДНК-амплификационного метода и секвенированием РНК дефектных генов [9].

Пrenатальная диагностика

Как известно, до настоящего времени не разработано эффективных методов терапии БЭ, поэтому особенно важное значение на стадии планирования семьи, находящейся в группе риска наследования данной патологии, приобретает пренатальная диагностика и генетическое консультирование. Первое сообщение о пренатальной диагностике одной из наиболее тяжелых форм БЭ (летального генерализованного БЭ Герлитца) было опубликовано еще в 1980 г. [13].

Усовершенствование молекулярных методов диагностики позволило проводить пренатальную диагностику на основании анализа фетальной ДНК, которую можно получить из амниотической жидкости и/или ворсинок хориона. Биопсия ворсин хориона и амниоцентез позволяют существенно снизить риск преждевременного прерывания беременности по сравнению с фетоскопией, а также провести данный вид диагностики в I триместре (до 11 недель беременности). Дородовая диагностика возможна только в том случае, когда ее планируют заранее. До наступления беременности нужно установить точно генетический дефект у болеющего члена семьи. Если дефектный ген уже известен, то поиск такой же поломки у плода занимает всего несколько дней, что создает возможность проведения аборта в безопасные для беременной женщины сроки. Трудностью в диагностике может являться мозаицизм, при котором у ребенка могут присутствовать две и более генетически различные популяции клеток [14, 15].

Преимплантационная генетическая диагностика

Преимплантационная генетическая диагностика является перспективным альтернативным методом наряду с вышеперечисленными, кроме того, метод может быть частью экстракорпорального оплодотворения, выявляя тем самым различные отклонения развития эмбриона еще на стадии бластоцисты. Суть данного метода заключается в оплодотворении овоцита (незрелой яйцеклетки) *in vitro*, что ведет к образованию эмбриона. Когда эмбрион достигает стадии 8- или 12-клеточного субъекта, производится отщепление одной клетки для дальнейшего генетического анализа. Если генетический анализ указывает на нормальный генотип — эмбрион подсаживают в матку, иначе его утилизируют [16].

Неинвазивные методы пренатальной диагностики

Все вышеперечисленные методы пренатальной диагностики являются инвазивными и в той или иной степени могут повлиять на развитие плода и на течение беременности. В связи с этим идет постоянный поиск новых методов, снижающих риск инвазивного воздействия [9].

Среди таких методов можно выделить метод ультразвуковой диагностики, который позволяет визуализировать некоторые

особенности развития плода при ограниченном количестве тяжелых патологий, а также другие структуры содержимого матки, которые могут быть идентификаторами некоторых врожденных заболеваний. К таким показателям можно отнести особенности фенотипа плодного яйца: размеры носовой кости, воротниковой области, желточного мешка [9].

Генетическое консультирование лучше проводить дерматологом или генетиком, специализирующимся на БЭ. В конечном итоге диагноз ставится на основании клинического фенотипа, способа наследования, а также, если возможно, провести мутационный анализ пробанда.

В периоде новорожденности наблюдение и симптоматическая терапия за больными врожденным буллезным эпидермолизом (ВБЭ) проводится в условиях отделения интенсивной терапии педиатрического стационара. Основные принципы терапии не отличаются от таковых у взрослых лиц. Лекарственная терапия проводится с учетом возрастных ограничений к назначению лекарственных препаратов. Профилактические прививки противопоказаны только в период нарушения общего состояния ребенка. Беременность у больных ВБЭ обычно протекает без осложнений. При планировании беременности необходимо провести лечение сопутствующих заболеваний, в том числе очагов хронической инфекции, хирургическое устранение контрактур и псевдосиндактилии. Во избежание травмирования принимают меры предосторожности при взятии крови, вагинальном исследовании, пальпации, УЗИ. Основным в период беременности является наружное лечение [7].

Больным буллезным эпидермолизом необходимо избегать физических нагрузок, связанных с повышением потоотделения, травмоопасных ситуаций, резких движений. перевязочные материалы, одежда, закрытая обувь позволяют свести к минимуму травмирование кожи. При хорошем самочувствии и отсутствии высыпаний на коже допустимо плавание.

Тяжелые подтипы БЭ, а также нетяжелые, но протекающие с поражением полости рта, требуют особого внимания к питанию. Диета должна быть механически, термически и химически щадящей (протертой и полужидкой, не горячей). Питание особенно важно для больных с большой площадью поражения кожи, так как они теряют питательные вещества и влагу с тканевой жидкостью, необходимой для заживления ран и борьбы с инфицированием. Питание больных должно быть богато белками, углеводами, жирами, а также содержать витамины, минералы, пищевые волокна и большое количество жидкости. При однообразной диете и недостаточном питании потребление витаминов и минералов с пищей ограничено, поэтому рекомендуется дополнительно принимать поливитаминно-минеральные комплексы. При наличии эрозий во рту, дисфагии и сужении пищевода назначают жидкие комплексы. В их составе особенно важны витамины А, группа В, С, D и Е, из минералов — железо, цинк, селен и кальций: витамин А (ретинола пальмитат), масляный раствор 100000 МЕ/мл перорально на ночь по 10–30 капель (в зависимости от возраста и веса пациента) в течение 2 месяцев. Курсы терапии можно повторять с интервалом в 3 месяца; витамин С (аскорбиновая кислота) 100 мг перорально после еды 3–4 раза в сутки в течение 2 недель. При большом количестве пузырей и эрозий пациент нуждается в восполнении теряемой жидкости [7, 17].

В настоящее время пренатальная диагностика является лучшим способом профилактики тяжелых наследственных заболеваний. Она возможна только при планировании беременности задолго до ее наступления. Медико-генетическое консультирование семьи проводится с целью оценки риска появления больного ребенка в семье, информирования семьи о риске развития наследственного заболевания, о возможных диагностических и терапевтиче-

ских методах. Показания для консультирования — предыдущее рождение ребенка с ВБЭ, наличие заболевания у одного из родителей, установленное или подозреваемое заболевание в семье. Генетический анализ крови и кожи больного позволяет уточнить тип и подтип ВБЭ, а также обнаружить мутацию соответствующего гена. При наступлении беременности в сроки 10–12 недель проводят биопсию ворсин хориона, в которых ведется поиск уже известной мутации. Быстрое получение результатов (в течение 3–4 дней после взятия материала) позволяет принять решение о прерывании беременности своевременно.

У пациента с БЭ профилактические меры в отношении появления пузырей на коже и слизистых оболочках включают ограничение возможности травмирования кожи (одежда, диета, особенности ухода, неадгезивные повязки, наружные средства, уход за полостью рта). Таким образом, профилактика развития осложнений, диспансеризация, периодический контроль лабораторных показателей для выявления и контроля анемии, полный осмотр пациентов с целью раннего выявления злокачественных опухолей кожи, своевременное лечение зубов будут способствовать существенному облегчению и улучшению качества жизни пациентов. ■

Литература

1. Lara-Corralles I., Mellerio J. E., Martinez A. E. et al. Dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa: a retrospective, multicenter study // *Pediatr Dermatol*. 2010; 27 (3): p. 238–243.
2. Гараева З. Ш., Юсупова Л. А., Мавлютова Г. И., Юнусова Е. И., Мирзина Д. Р. Буллезный эпидермолиз. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Казанские дерматологические чтения: синтез науки и практики». Казань, 2016. С. 8–20.
3. Коталевская Ю. Ю., Кропачева В. В., Марычева Н. М. Буллезный эпидермолиз — состояние проблемы в России. Материалы I Евразийской Конференции по редким заболеваниям и редким лекарствам и III Всероссийской Конференции по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни». М., 2012. С. 15–19.
4. Mitsuhashi Y., Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of epidermolysis bullosa // *Arch Dermatol Res*. 2003; 295 (Suppl 1): 29–33.
5. Utito J., Richard G. Progress in epidermolysis bullosa: genetic classification and clinical implications // *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004; 131 C (1): 61–74.
6. Юсупова Л. А. Иммунопатология хронических дерматозов. Казань: НБ КГМА, 2017. 108 с.
7. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс. 2016. 768 с.
8. Иванов О. И. Кожные и венерические болезни: Шико. М., 2006. 133–137 с.
9. Альбанова В. И., Чикин В. В., Епишев П. В. К вопросу о диагностике врожденного буллезного эпидермолиза // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014. № 3. С. 53–59.
10. Pohla-Gubo G., Cepeda-Valdes R., Hintner H. Immunofluorescence mapping for the diagnosis of epidermolysis bullosa // *Dermatol Clin*. 2010; 28: p. 201–210.
11. Cepeda-Valdés R., Pohla-Gubo G., Borbolla-Escoboza J. R. et al. Immunofluorescence mapping for diagnosis of congenital epidermolysis bullosa // *Actas Dermosifiliogr*. 2010; 101 (8): p. 673–682.
12. Intong L. R., Murrell D. F. How to take skin biopsies for epidermolysis bullosa // *Dermatol Clin*. 2010; 28: p. 197–200.
13. Rodeck C. H., Eady R. A., Gosden C. M. Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa letalis // *Lancet*. 1980; 1: p. 949–952.
14. Pasmooij A. M., Pas H. H., Bolling M. C., Jonkman M. F. Revertant mosaicism in junctional epidermolysis bullosa due to multiple correcting second-site mutations in LAMB3 // *J Clin Invest*. 2007; 117 (5): p. 1240–1248.
15. Pasmooij A. M., Pas H. H., Deviaene F. C. et al. Multiple correcting COL17 A1 mutations in patients with revertant mosaicism of epidermolysis bullosa // *Am J Hum Genet*. 2005; 77 (5): p. 727–740.
16. Renwick P., Ogilvie C. M. Preimplantation genetic diagnosis for monogenic diseases: overview and emerging issues // *Expert Rev Mol Diagn*. 2007; 7: p. 33–43.
17. Boeira V. L., Souza E. S., Rocha Bde O. et al. Inherited epidermolysis bullosa: clinical and therapeutic aspects // *An Bras Dermatol* 2013; 88 (2): p. 185–198.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Заместительная почечная терапия	РМАНПО, кафедра нефрологии и гемодиализа, Москва	Врачи отделений гемо- и перитонеального диализа	12.02–26.02	1 мес
Гастроэнтерология	РМАНПО, кафедра гастроэнтерологии, Москва	Гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики	01.02–01.03	1 мес
Психиатрия-наркология	РМАНПО, кафедра наркологии, Москва	Психиатры-наркологи	09.01–05.02	1 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии, Москва	Дерматовенерологи	26.02–26.03	1 мес
Диетология и нутрициология в практике врача лечебной специальности	РМАНПО, кафедра диетологии и нутрициологии, Москва	Диетологи, врачи лечебных специальностей	12.02–09.04	2 мес
Актуальные вопросы клинической аллергологии	РМАНПО, кафедра клинической аллергологии, Москва	Врачи лечебных специальностей	06.02–06.03	1 мес
Инфекционные болезни	РМАНПО, кафедра инфекционных болезней, Москва	Инфекционисты	08.02–09.03	1 мес
Терапия	РМАНПО, кафедра клинической фармакологии и терапии, Москва	Терапевты	10.01–06.02	1 мес
Неврология	РМАНПО, кафедра неврологии, Москва	Неврологи	12.02–13.03	1 мес
Психиатрия-наркология	РМАНПО, кафедра наркологии, Москва	Психиатры-наркологи	07.02–07.03	1 мес
Инструментальные методы диагностики в работе врача общей практики	РМАНПО, кафедра общей врачебной практики и поликлинической терапии, Москва	Врачи общей практики	11.01–07.02	1 мес
Терапия	РМАНПО, кафедра терапии, Москва	Терапевты	12.02–13.03	1 мес
Эндокринология	РМАНПО, кафедра эндокринологии, Москва	Эндокринологи	10.01–06.02	1 мес
Неонатология	РМАНПО, кафедра неонатологии, Москва	Неонатологи	15.01–10.02	1 мес
Педиатрия	РМАНПО, кафедра педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, Москва	Педиатры	10.01–06.02	1 мес

А

Аллергология

Аллергический ринит: клиника, терапия/ Д. Ш. Мачарадзе. № 10. С. 19.
Атопический дерматит у детей: новое в патогенезе, диагностике и лечении/ Г. И. Смирнова. № 4. С. 12.
Возможности проведения аллерген-специфической иммунотерапии у полисенситизированных пациентов/ Е. С. Коровкина, И. М. Воронцова. № 4. С. 20.
Хроническая спонтанная крапивница: новая информация по этиологии, диагностике и лечению/ П. В. Колхир. № 4. С. 9.
Что скрывается под маской ОРВИ с позиции аллерголога?/ В. А. Ревякина. № 6. С. 13.

Б

Бронхопульмонология

Внебольничные пневмонии на фоне пандемического гриппа/ И. В. Сергеева, И. В. Демко, Е. Е. Корчагин. № 6. С. 56.
Кашель, место фенспирида в терапии (детская, взрослая практика)/ Л. М. Панасенко, Е. И. Краснова, С. А. Семенникова, Е. В. Задорина-Хуторная. № 12. С. 74.
Новые возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей/ Н. А. Геппе, Е. Г. Кондюрина, А. Н. Галустьян, Т. Е. Пак, Н. Б. Бальцеревич, О. В. Жиглинская, А. В. Камаев, С. Г. Лазарева, С. Л. Лалэко, И. М. Мельникова, Е. В. Михайлова, О. А. Перминова, А. У. Сабитов, Ю. М. Спиваковский, О. В. Шамшева, Н. Л. Черная. № 10. С. 25.
Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса/ Л. Н. Цветикова, А. В. Будневский, В. М. Провоторов, Ю. И. Филатова. № 2. С. 79.
Оценка эффективности противовирусной терапии у детей с острым обструктивным бронхитом/ Е. Г. Кондюрина, И. О. Тюленева, Е. И. Бурцева, С. В. Трушакова, Е. А. Мукашева, А. А. Виноградова, Т. Н. Елкина, В. В. Зеленская. № 1. С. 65.
Применение амоксициллина при внебольничной пневмонии у детей/ В. В. Проворова, Е. И. Краснова, Л. М. Панасенко, В. Г. Кузнецова, Н. Г. Патурина. № 9. С. 33.
Эффективность диспергируемых таблеток амоксициллина в лечении острых бактериальных инфекций нижних дыхательных путей/ Р. С. Козлов, А. А. Зайцев. № 10. С. 12.

Г

Гастроэнтерология/ Гепатология

Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С/ Ж. Б. Понежева, И. В. Семенова. № 2. С. 24.
Билиарный статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С/ Е. Ю. Плотникова, М. С. Карягина, М. А. Шамрай, Е. Н. Баранова. № 8. С. 47.
Галактоолигосахаридзависимый метеоризм и вздутие живота/ И. Б. Хлынов, М. В. Чикунова, О. М. Хромцова. № 9. С. 48.
Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева. № 3. С. 77.
Инновационные технологии в современной консервативной терапии пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/ В. А. Ахмедов. № 8. С. 6.
Кардиоваскулярные, ренальные и нейropsychические побочные эффекты эрадикационной терапии *Helicobacter Pylori*/ А. И. Дядык, Т. Е. Куглер. № 8. С. 32.
Клинико-фармакологические особенности ферментозаместительной терапии при экзокринной недостаточности поджелудочной железы/ И. Н. Григорьева. № 8. С. 11.
Микробиологическое исследование биоптатов стенки толстой кишки у больных с язвенным колитом/ О. Е. Давыдова, П. С. Андреев, С. Е. Каторкин, А. В. Лямин, А. А. Горюнов, И. В. Киселева. № 8. С. 18.
Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины/ Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева, Е. И. Кузнецова, И. В. Маев. № 2. С. 45.
Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: иммунологические основы и ожидаемые риски/ Ю. С. Цикунова, Е. А. Лялюкова, Г. И. Нечаева, Е. В. Надей. № 8. С. 28.
Особенности ферментозаместительной терапии алкогольного панкреатита/ Л. В. Винокурова, Г. Г. Варванина, Е. А. Дубцова, А. В. Смирнова, М. А. Агафонов. № 1. С. 62.
Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезни печени/ Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун. № 1. С. 58.
Подходы к лечению больных синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке, развившимся в связи с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта/ О. Н. Минускин, Л. В. Масловский,

Т. Б. Топчий, Ю. С. Скибина, А. Е. Евсиков. № 2. С. 40.
Поражение желудочно-кишечного тракта при сибирской язве/ А. Ю. Попова, Ю. В. Демина, А. А. Плоскирева, Л. Г. Горячева, И. В. Лапенко, А. Г. Рязанова, В. В. Малеев. № 2. С. 29.
Римские критерии IV синдрома раздраженного кишечника: эволюция взглядов на патогенез, диагностику и лечение/ Л. И. Буторова, Г. М. Токмулина, Т. Э. Плавник, Л. И. Рассыпнова, З. А. Мамиева. № 3. С. 61.
Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени/ Е. Ю. Плотникова, Т. Ю. Грачева, Е. А. Ержанова. № 2. С. 32.
Роль пробиотиков в питании здорового и больного человека/ А. В. Погожева, С. А. Шевелева, Ю. М. Маркова. № 5. С. 67.
Роль психосоматических факторов в формировании заболеваний органов пищеварения/ Е. Ю. Плотникова, Т. Ю. Грачева, Я. В. Москвина. № 8. С. 22.
Саркопении у больных: возможности диагностики и перспективы лечения/ И. Е. Хорошилов. № 8. С. 36.
Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева. № 12. С. 60.
Тактика ведения пациентов с синдромом портальной гипертензии на фоне цирроза печени (по материалам консенсуса Baveno VI, 2015 г.)/ Е. А. Лялюкова. № 8. С. 42.
Функциональная диспепсия: как избежать ошибок?/ С. С. Вялов. № 6. С. 61.
Функциональные расстройства сфинктера Одди в практике терапевта/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, Ю. Р. Куликова. № 9. С. 77.
Эффективность применения комбинированного препарата масляной кислоты у пациентов с синдромом раздраженного кишечника/ Н. М. Козлова, Н. И. Меринова. № 4. С. 51.
Гинекология
Антибиотикорезистентность в акушерстве и гинекологии как эпидемиологическая проблема современности/ В. Н. Кузьмин. № 12. С. 17.
Возможности улучшения результативности ЭКО и ПЗ у пациенток старшего репродуктивного возраста/ Е. Б. Рудакова, Е. А. Федорова, И. В. Сергеева. № 12. С. 11.
Дефицит магния и цинка в проблеме зачатия у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани/ Ф. К. Тетелютина,

О. В. Шестакова, Л. Т. Аветян, Н. Н. Лагутко. № 4. С. 64.

Междисциплинарный экспертный совет по разработке рекомендаций (протокола) «Ведение беременных женщин с риском тромбозов и осложнений беременности на фоне активации системы гемостаза»/ М. А. Репина, Л. П. Папаян, Т. В. Вавилова, И. Е. Зазерская, М. С. Зайнулина, Т. М. Корзо, С. А. Бобров, Е. А. Корнюшина. № 11. С. 57.

Менопаузальная гормональная терапия: что должен знать врач-терапевт?/ И. В. Мадянов, Т. С. Мадянова. № 3. С. 44.

Новый метод консервативного лечения миомы матки/ А. З. Хашукова, Т. Н. Сухова, Р. А. Рзаева, Г. Г. Мосешвили. № 3. С. 34.

Онкологические аспекты эндометриоза гениталий/ Т. С. Качалина, А. Н. Зиновьев, М. С. Зиновьева, М. Е. Богатова. № 5. С. 61.

Оптимизация специализированной медицинской помощи при бесплодии/ В. Н. Кузьмин, М. А. Машина. № 3. С. 38.

Синдром поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы)/ Е. В. Сибирская, Л. В. Адамян, И. Е. Колтунов, А. А. Плошкина. № 12. С. 8.

Случай немассивной тромбозболии легочной артерии у женщин, бесконтрольно принимающих комбинированные оральные контрацептивы/ Л. И. Тюкалова, Е. В. Коремина, И. Б. Павлова, Н. Н. Варлакова, С. В. Семенова. № 3. С. 41.

Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у больных с гинекологической патологией/ А. З. Хашукова, М. И. Агаева, М. З. Дугиева, Т. Н. Сухова, Л. И. Абдурахманова. № 12. С. 23.

Состояние молочных желез после вспомогательных репродуктивных технологий/ Л. С. Сотникова, Е. В. Голубятникова, Е. В. Удуг. № 3. С. 48.

Способ прогнозирования образования капсулярной контрактуры после эндопротезирования молочных желез/ Ч. Н. Мустафин. № 5. С. 76.

Этиопатогенетическая терапия папилломавирусной инфекции, ассоциированной с бактериальным вагинозом/ Н. В. Шперлинг. № 4. С. 6.

Д

Дерматовенерология

Абсцедирующий подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффмана и синдром

фолликулярной окклюзии/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова, Т. А. Сысоева. № 8. С. 69.

Атипичные формы красного плоского лишая: клиническое наблюдение/ Е. А. Васильева, Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак, И. В. Улитина. № 2. С. 86.

Беспигментная меланома/ Н. П. Малишевская, А. В. Соколова. № 8. С. 57.

Возможности и перспективы терапии тяжелых форм гнездовой алопеции/ А. А. Кубанов, Ю. А. Галлямова. № 10. С. 76.

Изучение влияния активности биаминов на развитие красного плоского лишая с учетом клинического течения у этих больных/ Л. А. Юсупова, К. Ф. Хайретдинова. № 11. С. 11.

Клинико-диагностические аспекты и варианты терапии больных розацеа/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова. № 8. С. 64.

Клинико-лабораторная диагностика редких форм первичных лимфом кожи/ И. А. Куклин, М. М. Кохан, Г. Д. Сафонова, О. Г. Римар. № 5. С. 42.

Клиническое наблюдение случая *larva migrans* у жителя города Сургута/ Е. В. Павлова, И. В. Улитина, Ю. Э. Русак, Е. Н. Ефанова. № 5. С. 47.

Клиническое наблюдение часто рецидивирующего генерализованного пустулезного псориаза/ А. А. Зирчик, И. Е. Торшина. № 2. С. 89.

Кольцевидная эритема Дарье у ребенка на фоне вирусного гепатита А и шигеллезного бактерионосительства/ Е. Н. Ефанова, Л. Л. Катаныхова, Ю. Э. Русак, Н. Н. Камка. № 11. С. 14.

Опыт применения препарата секукинумаб в терапии тяжелого резистентного псориаза/ Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан, Ю. В. Кениксфест, Е. В. Гришаева. № 11. С. 17.

Опыт совместной разработки перспективных вновь синтезированных химических соединений с антифунгальной активностью/ Н. П. Евстигнеева, Н. А. Герасимова, Е. В. Вербицкий, С. Г. Толщина, Н. В. Зильберберг, Н. В. Кунгуров, Р. И. Ишметова, Г. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин. № 6. С. 67.

Особенности патогенеза и терапии больных акне/ Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова. № 7. С. 71.

Особенности патогенеза и терапии больных витилиго/ Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова, З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова. № 11. С. 24.

Особенности современного течения и терапии онихомикоза/ Е. И. Юнусова, Л. А. Юсупова,

З. Ш. Гараева, Г. И. Мавлютова. № 11. С. 7.

Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания/ Н. В. Зароченцева, Ю. М. Беляя, Г. А. Самсыгина, М. Ю. Щербакова, Е. Н. Выжлова, В. В. Малиновская. № 4. С. 56.

Пиогенная гранулема как междисциплинарная проблема/ Е. Н. Ефанова, Ю. Э. Русак, Е. А. Васильева, И. Н. Лаконова, Р. Р. Кельдасова. № 8. С. 61.

Показатели иммунитета у больных атопическим дерматитом с различными полиморфизмами в генах глутатион-S-трансфераз/ А. А. Кубанов, И. В. Кошелева, М. В. Немцова, Л. И. Шадыева. № 5. С. 50.

Роль вирусной инфекции в дебюте и развитии псориазической эритродермии: подходы к комплексной терапии/ Я. В. Кашеева, Н. Н. Филимонкова, М. М. Кохан. № 10. С. 88.

Современное состояние проблемы позднего кардиоваскулярного сифилиса/ Г. И. Мавлютова, Л. А. Юсупова, Е. И. Юнусова, З. Ш. Гараева. № 11. С. 26.

Современный взгляд на проблему старения кожи/ Л. А. Юсупова. № 6. С. 75.

Теоретические и практические аспекты применения препаратов серы в дерматологии/ Ю. А. Галлямова. № 9. С. 44.

Фармакотерапия атеросклероза и псориаза аторвастатином/ В. В. Соболев, М. Е. Саутин, А. Л. Пирузян, А. Г. Соболева, И. М. Корсунская. № 5. С. 54.

Экстракорпоральные методы терапии пузырчатки/ А. А. Кубанов, Т. В. Абрамова, Е. К. Мураховская, А. В. Асоскова. № 5. С. 38.

И

Иммунология

Изучение экологической патологии как потенциальная возможность улучшения терапевтической практики/ В. В. Пьянников, Г. И. Нечаева. № 3. С. 56.

Препараты интерферона альфа в клинической практике: когда и как/ И. В. Нестерова. № 9. С. 66.

Самый частый иммунодефицит/ Л. А. Федорова, Е. С. Пушкова, И. А. Корсунский, А. П. Продеус. № 1. С. 11.

Эффективность пробиотиков в неспецифической профилактике острых респираторных инфекций/ С. В. Николаева, Д. В. Усёнок, А. В. Горелов. № 2. С. 82.

Инфекции и вакцинопрофилактика

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у детей: место препаратов интерферона в патогенетической терапии/ Т.А. Бокова. № 5. С. 58.

Клиническое значение показателей микробицидной системы лейкоцитов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой детей/ О.Г. Кимирилова, Г.А. Харченко. № 11. С. 32.

Коклюш у детей в Астраханской области при эпидемическом неблагополучии/ Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова. № 6. С. 40.

Критерии дифференциальной диагностики кори на догоспитальном этапе/ Т.А. Руженцова, Д.А. Хавкина, П.В. Чухляев. № 11. С. 40.

Мониторинг внутрибольничной инфекции в акушерском стационаре/ В.Н. Кузьмин. № 1. С. 52.

Поражения миокарда на фоне острых инфекционных заболеваний у подростков/ Т.А. Руженцова, А.В. Горелов, Р.В. Попова, Ю.Н. Хлыповка. № 11. С. 46.

Применение ОМ-85 в остром периоде для лечения острых респираторных инфекций: иммунологические механизмы и обоснование/ А.В. Караулов. № 11. С. 37.

Противовоспалительная терапия острых респираторных заболеваний/ Т.А. Руженцова. № 9. С. 30.

Распространенность герпесвирусной инфекции у больных с различными формами и вариантами ювенильного артрита/ Е.Ю. Солдатова, Е.С. Жолобова, Е.В. Мелёхина, А.В. Горелов. № 6. С. 31.

Стратегия персонализированной медицины в клинике инфекционных болезней/ А.А. Плоскирева, А.В. Горелов. № 11. С. 43.

Эффективность использования композиции эфирных масел для профилактики острых респираторных инфекций в организованных детских коллективах/ Е.И. Данилова, О.Ю. Трусова, В.В. Суменко, А.Н. Рощупкин, Е.К. Конева. № 1. С. 71.

К

Кардиология/Ангиология

Изучение приверженности лечению пациентов с фибрилляцией предсердий в амбулаторной практике/ А.Н. Коробейникова, С.В. Мальчикова. № 2. С. 16.

Кардиалгии и абдоминалгии вертеброгенного и миофасциального происхождения/ Т.Л. Визило,

А.Д. Визило, А.Г. Чеченин, Е.А. Полукарова. № 2. С. 6.

К вопросу о плановом восстановлении синусового ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и персистирующей фибрилляцией предсердий/ Е.А. Ежова, Г.И. Нечаева, Е.Н. Логинова, И.В. Друк, М.И. Шупина, А.А. Семенкин. № 7. С. 34.

Недостаточность питания у пациентов с дисплазией соединительной ткани: взгляд с позиций персонализированной медицины/ Ю.С. Цикунова, Е.А. Лялюкова. № 2. С. 20.

Нейроциркуляторная дистония/ А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова, Т.В. Дубова. № 8. С. 74.

Нетипичные симптомы сердечно-сосудистой патологии/ Т.А. Руженцова. № 3. С. 73.

Органопротективные свойства гипотензивной терапии как профилактика развития «сосудистой» коморбидности/ А.С. Скотников, М.А. Хамурзова. № 7. С. 16.

Особенности коронарного русла у больных стабильной стенокардией при сочетании с гастродуоденальной патологией/ М.Н. Приходько, С.В. Иконников, Ж.Г. Симонова. № 7. С. 28.

Особенности применения новых оральных антикоагулянтов у пожилых пациентов после ортопедических операций/ Т.Е. Морозова, Р.М. Миннигулов, И.Ю. Юдина. № 7. С. 6.

Патогенетическая терапия состояний гипоксии органов и тканей на клеточном уровне/ Д.Ю. Ивкин, С.В. Оковитый. № 7. С. 11.

Ретроспективный анализ клинических особенностей и частоты сердечно-сосудистых событий у мужчин с ишемической болезнью сердца в зависимости от исходного уровня билирубина крови/ О.Е. Горбунова, Т.Н. Панова, Е.Н. Чернышева, О.Н. Дьякова. № 7. С. 30.

Связь краткосрочной вариабельности артериального давления с антропометрическими характеристиками больных артериальной гипертензией/ А.А. Черных, А.Я. Кравченко, Е.Н. Алферова. № 2. С. 14.

Сердечная недостаточность и СД 2 типа/ И.В. Друк, Г.И. Нечаева. № 12. С. 41.

Сердечно-сосудистые риски у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: возможности улучшения прогноза/ Г.И. Нечаева, Е.В. Семенова. № 6. С. 71.

Современные венотонизирующие препараты: возможности клинической фармакологии и фармакотерапии/ М.В. Журавлева,

С.Ю. Сереброва, А.Б. Прокофьев, Т.М. Пономаренко, Е.Ю. Демченкова, Г.И. Городецкая. № 7. С. 25.

Стенокардия с высоким уровнем тревоги/ С.Д. Курочкина, Е.В. Семенова, Ю.В. Терещенко, А.А. Семенкин, Г.И. Нечаева. № 3. С. 91.

Стимулирующий фактор роста ST2 в кардиологии: настоящее и перспективы/ Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, Е.Г. Учасова, А.А. Кузьмина, В.Н. Каретникова. № 11. С. 65.

Стратегия выбора фармакотерапии стабильной ишемической болезни сердца/ Т.Е. Морозова, О.А. Вартанова, И.Ю. Юдина. № 2. С. 9.

Физические тренировки как фактор повышения приверженности пациентов после коронарного шунтирования к медикаментозной и немедикаментозной терапии/ Ю.А. Аргунова, О.А. Трубникова, А.А. Иноземцева, О.Л. Барбараш. № 7. С. 38.

Клиническая фармакология

Анализ лекарственной терапии ОРВИ и гриппа и удовлетворенность ею пациентами: результаты когортного международного наблюдательного исследования FLU-EE/ Е.В. Силина, С.Б. Шевченко, Л.Г. Гроппа, Г.А. Еганян, Б.М. Корсантия. № 7. С. 57.

Интегративный обзор доказательств эффективности антигематоксического препарата для лечения головокружений различной этиологии/ Р. ван Хазелен. № 9. С. 51.

Интегративный обзор доказательств эффективности антигематоксического средства/ Р. ван Хазелен. № 4. С. 69.

Л

ЛОР-заболевания

Возможности противовоспалительной терапии больных полипозным риносинуситом/ В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Д.М. Пшонкина. № 11. С. 72.

Воспалительные изменения гортани на фоне острых респираторных заболеваний: вопросы диагностики и терапии/ А.И. Асманов, Н.Д. Пивнева, Д.В. Дегтярева. № 10. С. 7.

Дизосмия и тиннитус в повседневной врачебной практике/ О.В. Зайцева. № 10. С. 16.

Некоторые аспекты проблемы хронического риносинусита/ В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Д.М. Пшонкина. № 10. С. 34.

Острый средний отит как причина тугоухости у детей/ О.В. Зайцева. № 6. С. 23.

Н

Нутрициология

Возможности нутритивной коррекции гипергликемии при остром инфаркте миокарда/ О. В. Алексеенко, В. М. Луфт. № 6. С. 52.

Функциональные эффекты от введения органических продуктов прикорма — фруктово-молочных пюре с козьим творогом в питание детей раннего возраста/ Т. И. Легонькова, К. С. Казначеев, Л. Ф. Казначеева, И. Н. Скидан, О. В. Войтенкова, Т. Г. Степина, Ю. В. Чеганова, Л. Н. Дубровина. № 9. С. 91.

Экспертный совет «Академия нутрициологии и микробиологии пищеварительного тракта»/ № 1. С. 24.

П

Педиатрия

Аномалия Эбштейна: операция конусной реконструкции — первый опыт анатомической коррекции/ В. А. Болсуновский, Г. Г. Хубулава, Г. А. Новик, М. В. Жданова, Р. Р. Мовсесян, С. Е. Шорохов, М. С. Хохлунов, А. В. Болсуновский. № 1. С. 7.

Бактериальные лизаты (ОМ-85) у детей: старые и новые возможности применения/ Н. Г. Колосова. № 8. С. 53.

Диагностика и лечение гастроэнтерологических осложнений химиотерапии у онкогематологических больных в педиатрической практике/ Е. К. Донюш, О. А. Тиганова, М. Н. Абузин, С. В. Бельмер. № 1. С. 27.

Диагностика и лечение низкорослости в практике педиатра и эндокринолога. Новые клинические рекомендации (часть 1)/ И. Л. Никитина, Ю. Л. Скороход. № 6. С. 27.

Диагностика и лечение низкорослости в практике педиатра и эндокринолога. Новые клинические рекомендации (часть 2)/ И. Л. Никитина, Ю. Л. Скороход. № 7. С. 48.

Заболеваемость детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела, с развившейся бронхолегочной дисплазией/ М. П. Яковенко, Е. И. Клещенко, Д. А. Каюмова. № 12. С. 52.

Запоры функционального происхождения у детей (взгляд через призму Римского консенсуса IV)/ С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, Д. В. Печкуров. № 2. С. 54.

Индикаторная роль клеточного содержимого в назальном секрете при остром бронхите и внебольничной пневмонии у детей/ Л. Ф. Галимова, О. И. Пикуза,

З. Я. Сулейманова, А. М. Закирова, Е. А. Самороднова. № 11. С. 55.

Исследование плода и плаценты при врожденных пороках развития, несовместимых с жизнью/ Е. Н. Кравченко, Е. В. Коломбет, А. Е. Любавина. № 10. С. 62.

Катамнез на первом году жизни детей, рожденных с низкой и экстремально низкой массой тела/ М. П. Яковенко, Е. И. Клещенко, Д. А. Каюмова. № 11. С. 51.

Клинико-эпидемиологическая характеристика генерализованных форм менингококковой инфекции у детей/ Г. А. Харченко, О. Г. Кимирилова, А. А. Кимирилов. № 2. С. 63.

Лечение острой респираторной инфекции у детей: выбор препарата этиопатогенетического действия как подход к предупреждению полипрагмазии/ В. А. Булгакова. № 9. С. 39.

Новое в терапии кашля при острых респираторных заболеваниях в педиатрической практике/ Н. А. Геппе, И. М. Фарбер, М. Д. Великорецкая, Е. Г. Кондюрина, Т. Н. Кожевникова, Н. Д. Сорока, Н. А. Мокина, С. А. Царькова. № 9. С. 86.

Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения/ А. С. Кошурникова, Е. В. Лукина. № 10. С. 66.

Особенности туберкулеза у детей в XXI веке, достижения и перспективы в области профилактики и диагностики/ В. А. Аксенова, Н. И. Клевню, Н. Н. Моисеева. № 2. С. 58.

Острые кишечные инфекции у детей и возможности терапии с применением метабитиков/ Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова, В. В. Проворова, В. Г. Кузнецова. № 2. С. 73.

Острые респираторные вирусные инфекции у детей: проблемы полипрагмазии/ Т. А. Бокова. № 12. С. 57.

Поражения нервной системы при боррелиозах у детей/ И. Х. Белялетдинова, И. В. Митрофанова, М. И. Прыткова, С. В. Шахгильдян, Н. Н. Зверева. № 2. С. 67.

Проблема полипрагмазии при лечении ОРВИ в педиатрической практике/ Т. А. Руженцова. № 6. С. 20.

Профилактический подход в лечении хронического аденоидита у детей/ Е. П. Карпова, К. Ю. Бурлакова. № 9. С. 26.

Развитие острого повреждения почек у детей с пероральными отравлениями химической этиологии/ О. Л. Чугунова, С. Б. Амергулова, Л. А. Коваленко, Г. Н. Суходолова, О. И. Ярошевская, М. Б. Бояджян. № 6. С. 44.

Рахит: соматоневрология и нейропедиатрия/ В. М. Студеникин. № 1. С. 20.

Роль молекулярной генетики в персонализации оказания помощи при нарушениях формирования пола у детей/ И. Л. Никитина, Е. К. Кудряшова, Р. Т. Батрутдинов, А. А. Костарева. № 10. С. 70.

Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей. Клинический случай/ Т. В. Отпущенникова. № 2. С. 70.

Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика (часть 1)/ В. В. Смирнов, А. В. Симаков. № 6. С. 36.

Синдром гиперкетонемии у детей и подростков: патогенез, причины, диагностика (часть 2)/ В. В. Смирнов, А. В. Симаков. № 7. С. 52.

Соматическое и неврологическое здоровье детей, родившихся у матерей, страдающих эпилепсией/ В. М. Студеникин, С. Ш. Турсунхужаева. № 6. С. 16.

Тактика регидратационной терапии при острых кишечных инфекциях у детей/ А. А. Плоскирева, А. В. Горелов. № 6. С. 7.

Уверенность родителей в эффективности и безопасности подходов к лечению лихорадки у детей с острыми респираторными заболеваниями/ А. М. Закирова, О. И. Пикуза, А. В. Пикуза, Л. Ф. Рашитов. № 1. С. 16.

Эффективность профилактики респираторных заболеваний у спортсменов-подростков/ В. В. Маринич, Ю. Л. Мизерницкий. № 9. С. 20.

Психоневрология

Болезнь Паркинсона и подходы к ее лечению/ Е. Ю. Федотова, Е. О. Иванова. № 5. С. 33.

Клинико-психологическая характеристика пациентов с ИБС перед подготовкой к коронарному шунтированию в зависимости от их психоэмоционального статуса/ А. В. Солодухин, О. А. Трубникова, М. С. Яницкий, А. В. Серый, О. Л. Барбараш. № 11. С. 76.

Лечение постинсультной спастичности: акцент на безопасность/ Т. Л. Визило, А. Д. Визило, А. Г. Чеченин, Е. А. Полукарова. № 5. С. 17.

Нарушение сна в молодом возрасте при метаболическом синдроме/ Н. С. Алексеева. № 6. С. 81.

Определение значения венозных церебральных нарушений у детей в клинической практике с возможностью обоснованной терапии/ М. Ф. Абрамова. № 5. С. 23.

Особенности фармакотерапии болевого синдрома при вибрационной болезни/ С. А. Бабанов, Т. А. Азовская, Н. Е. Лаврентьева. № 3. С. 52.

Оценка динамики функционального состояния пациентов в остром периоде мозгового инсульта на фоне терапии цитиколином/ Э. З. Якупов. № 6. С. 85.

Поражение нервной системы при сахарном диабете: точка зрения невролога/ О. В. Колоколов. № 7. С. 65.

Постинсультное когнитивное расстройство: современный взгляд на проблему/ О. В. Колоколов, Е. В. Лукина, О. А. Чернышева. № 10. С. 40.

Постинсультный болевой синдром/ М. Л. Кукушкин. № 10. С. 48.

Приверженность к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от уровня когнитивного статуса/ О. В. Малева, О. А. Трубникова, Т. В. Куприянова, И. Н. Кухарева, О. Л. Барбараш. № 10. С. 53.

Психогенное головокружение в общей медицинской практике/ О. В. Зайцева, О. Е. Венгер, А. Ф. Хирнеткина, К. В. Оверченко. № 2. С. 92.

Совершенствование комплексных подходов к лечению и медицинской реабилитации пациентов с диабетической нейропатией/ Л. А. Марченкова, Т. В. Кочемасова, Е. В. Макарова, Т. В. Кончугова, Д. Б. Кульчицкая. № 12. С. 48.

Сравнительный анализ анальгетических и других характеристик инвазивных методов рефлексотерапии/ Л. Г. Агасаров, Т. Е. Соколова, Е. В. Кишиневский, А. В. Петров. № 5. С. 29.

Тревожные расстройства в неврологической практике/ О. В. Воробьева, В. В. Русая. № 5. С. 12.

Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможности предупреждения/ О. С. Давыдов. № 5. С. 6.

Электрофизиологические корреляты результативности локальной озонотерапии при вертеброгенной патологии/ Л. Г. Агасаров, О. С. Давыдов, Л. Ю. Тарасова. № 10. С. 58.

Р

Ревматология

Алkapтoнуpический oхpoнoз в пpактикe тpавмaтoлoгa-opтoпeдa (случай из пpактикe)/ Л. Г. Гpигopичeвa, А. Г. Зoлoвкинa, Е. А. Супpун, Д. А. Джухaев, М. Н. Лoбaнoв, А. М. Авдaлян. № 7. С. 76.

Коморбидная патология как палитра причин для болевого синдрома: рекомендации терапевта и клинического фармаколога/ А. С. Скотников, О. Г. Рожнова, Е. А. Алгиян. № 4. С. 25.

Комплексный капсулированный препарат глюкозамина и хондроитина в эффективных суточных дозах при остеохондрозе: результаты

рандомизированного исследования/ С. Н. Лулева, М. З. Насыров, Е. В. Трофимова, Е. Л. Матвеева. № 6. С. 89.

Костно-мышечные нарушения в практике интерниста — диагностика, подходы к лечению/ Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк. № 12. С. 68.
Костные эффекты альфакальцидола и нативного витамина D в терапии остеопороза/ М. И. Шулина, Г. И. Нечаева, Е. В. Надей, Ю. В. Терещенко, Е. Н. Вохмякова, Ю. В. Арбузова. № 3. С. 68.
Остеоартрит коленных суставов/ Н. Н. Чапаева, Ю. С. Бахарева. № 4. С. 39.

Показатели коагуляционного гемостаза в оценке эффективности лечения остеоартрита коленных суставов/ Н. Н. Чапаева, Ю. С. Бахарева. № 7. С. 44.

Положительный опыт применения препарата метотрексат у подростка с псоритическим артритом/ С. Н. Чебышева, Е. С. Жолобова, Н. А. Гелпе, А. В. Мелешкина, М. Н. Николаева, К. В. Алексанян. № 4. С. 47.

Применение генно-инженерного препарата деносумаб у женщин с постменопаузальным остеопорозом: двухлетнее наблюдение в клинической практике/ Н. В. Торопцова, О. А. Никитинская, Т. А. Короткова, Н. В. Демин. № 4. С. 34.

Современные возможности терапии подагры/ М. И. Шулина, Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова. № 10. С. 81.

Терапия остеоартроза. Фокус на биологическую активность и клиническую эффективность/ В. В. Бадюкин. № 4. С. 42.

У

Уронефрология

Гемолитико-уремический синдром у детей Оренбургской области/ Е. В. Гунькова, А. А. Вялкова, И. В. Зорин. № 1. С. 49.

Лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Место препаратов нитрофуранового ряда в современных условиях/ А. Н. Казюлин. № 3. С. 84.
Медико-психологические аспекты психосоматических соотношений у детей с гиперактивным мочевым пузырем/ Т. В. Отпущенникова. № 9. С. 6.
Метод HIFU в лечении рака простаты в Европейском оздоровительном центре Отвоцк, Польша/ № 9. С. 19.

Морфологические особенности рака мочевого пузыря у больных с хронической герпесвирусной инфекцией/ О. Б. Лоран, Л. А. Синякова, Л. В. Гундорова, В. А. Косов, И. В. Косова, И. Е. Погодина, Д. Н. Колбасов. № 9. С. 13.

Обоснование антибактериальной терапии инфекций мочевой системы у детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря/ Ю. Б. Белан, Т. А. Морозова. № 1. С. 40.

Острый постстрептококковый (постинфекционный) гломерулонефрит/ А. В. Малкоч, А. Ю. Николаев, Н. Н. Филатова. № 1. С. 44.

Роль ренальной инфекции в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова, С. В. Плотнокова, С. А. Чеснокова, Е. В. Гунькова. № 9. С. 9.

Эндотелиальная дисфункция — основа прогрессирования рефлюкс-нефропатии у детей/ И. В. Зорин, А. А. Вялкова, Е. В. Гунькова, С. В. Плотнокова. № 1. С. 36.

Э

Эндокринология

Артериальная гипертензия при заболеваниях коры надпочечников/ Н. В. Ворохобина, И. П. Серебрякова, Р. К. Галахова, К. А. Баландина. № 3. С. 21.

Возможности терапии остеопороза бисфосфонатом алендронатом в практике врача первичного звена/ Л. А. Марченкова. № 3. С. 12.

Вопросы эффективности и безопасности применения препаратов гормона роста в педиатрической практике/ Е. Б. Башнина, О. С. Берсенева. № 3. С. 17.

Гирсутизм у девочек и подростков/ В. В. Смирнов, А. А. Накула. № 3. С. 25.

Новые возможности и перспективы пероральной терапии остеопороза/ Л. А. Марченкова, Е. В. Макарова. № 12. С. 35.

Показатели гормонального фона при нарушении пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом/ Н. С. Алексеева, О. И. Салмина-Хвостова, Е. В. Белобородова, И. А. Койнова, А. Т. Аспембитова. № 10. С. 92.

Роль органопротекции в фармакотерапии СД 2 типа и профилактике его осложнений/ А. С. Скотников, Е. Ю. Стахнёв. № 12. С. 30.

Современное понимание клинического значения гипергомоцистеинемии: акцент на сахарный диабет/ Г. И. Нечаева, И. В. Друк, А. С. Лялюкова, О. Ю. Кореннова. № 9. С. 58.

Терапия ожирения у пациенток с дисгормональной патологией молочных желез/ Л. С. Сотникова, О. С. Тонких, Е. В. Голубятникова. № 3. С. 7.

Умная борьба с сахарным диабетом: на Всероссийском эндокринологическом конгрессе представили новый препарат для применения 1 раз в неделю/ № 4. С. 50.

Не забудьте выписать любимый журнал

Лечащий Врач

Журнал входит в перечень изданий, рекомендуемых ВАК

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/



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 02

(наименование платежа)

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2018 г.

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой взимаемой платы за услуги банка, ознакомлен и согласен

Подпись плательщика _____

Форма № ПД-4

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 02

(наименование платежа)

Квитанция

Кассир

(ФИО, адрес, контакты подписчика)

Сумма платежа 2376 руб. 00 коп.

Итого _____ руб. _____ коп.

« _____ » _____ 2018 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 2018 г.

16+

Реклама

Эриспирус® ПРАВИЛЬНЫЙ СТАРТ — ХОРОШИЙ РЕЗУЛЬТАТ!

Фенспирид



Назначение препарата Эриспирус® при острых респираторных инфекциях дыхательных путей и лор-органов* приближает выздоровление^{2,3}**

- Оказывает противовоспалительное действие¹
- Препятствует развитию бронхоспазма^{*,1}
- Способствует снижению гиперсекреции мокроты^{**,1}

Реклама.

* Оказывает антибронхоконстрикторное действие. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриспирус®. ** Фенспирид блокирует альфа-адрено рецепторы, стимуляция которых сопровождается увеличением секреции бронхиальных желез. *** В рамках показаний к применению препарата Эриспирус®. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриспирус®. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эриспирус®. 2. Геппе Н.А. Программа «Эльф»: эффективность и безопасность использования Эреспала при острых респираторных заболеваниях у детей // Cons. Med. Педиатрия (Прил.), 2005; 1: 29–32; 3. З. Козлов В.С., Шиленкова В.В., Чистякова О.Д. Роль воспаления в патогенезе респираторных заболеваний // Cons. Med., 2003, Т. 5, № 10.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Эриспирус®. МНН: фенспирид. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: сироп, таблетки. РЕГИСТРАЦИОННЫЕ НОМЕРА: ЛП-002715, ЛП-002853. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: заболевания верхних и нижних дыхательных путей: ринофарингит и ларингит; трахеобронхит; бронхит (для сиропа: на фоне хронической дыхательной недостаточности или без нее); бронхиальная астма (в составе комплексной терапии); респираторные явления (кашель, осиплость голоса, першение в горле) при кори, коклюше, гриппе; инфекционные заболевания дыхательных путей, сопровождающиеся кашлем, когда показана стандартная терапия антибиотиками; синусит и отит различной этиологии. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к фенспириду и другим компонентам препарата; беременность; период лактации; дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (сироп); детский возраст до 2 лет (сироп), детский возраст до 18 лет (таблетки). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для сиропа: внутрь, перед едой. Взрослые и подростки: 9–18 мерных ложек сиропа в сутки (45–90 мл). Суточная доза препарата может быть разделена на несколько приемов (от 3 до 6). Дети от 2 лет: рекомендуемая доза 4 мг/кг/сут. Масса тела меньше 10 кг: 2–4 мерные ложки сиропа в сутки (10–20 мл). Масса тела больше 10 кг: 6–12 мерных ложек сиропа в сутки (30–60 мл). Суточная доза препарата может быть разделена на несколько приемов (от 2 до 4). Продолжительность терапии определяется врачом. Для таблеток: внутрь, перед приемом пищи, взрослые старше 18 лет. По 1 таблетке 2 раза в день (160 мг фенспирида) (утром и вечером). В случае острых состояний рекомендуется принимать по 1 таблетке три раза в день (240 мг фенспирида). Максимальная суточная доза составляет 240 мг. Продолжительность терапии определяется лечащим врачом. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: желудочно-кишечные расстройства, тошнота, боль в эпигастриальной области. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: с осторожностью бактериальные и грибковые инфекции, сахарный диабет, одновременный прием седативных препаратов. В случае возникновения инфекций дыхательной системы, вызванной бактериями или грибами, фенспирид рекомендуется назначать только в сочетании с антибактериальной и противогрибковой терапией. Необходимо соблюдать осторожность при работе с транспортными средствами, механизмами.

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению.
RU1710725877

SANDOZ A Novartis
Division

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