

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 9 2018

Симпозиум



УРОНЕФРОЛОГИЯ

- Острый цистит
- Инфекция мочевых путей у беременных
- Трансплантация почки
- Поражение почек при эндокринопатиях
- Физиологические аспекты мочеиспускания у детей
- Нефропротекция при артериальной гипертензии

Коллоквиум



ПЕДИАТРИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

- Вирусные риносинуситы
- Карбоцистеин в амбулаторной педиатрической практике
- Терапия кашля у детей с ОРВИ
- Современные подходы к вскармливанию детей
- Вегетативная дистония у детей и подростков
- Травматическая оптическая нейропатия
- Метаболический синдром

Актуальная тема

- Иммуномодулирующая терапия
- Кардиоваскулярный риск у больных подагрой
- Папилломавирусная инфекция в Республике Мордовия

ISSN 1560-5175



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**

«Каталог российской прессы» **99479**

Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**

Включен
в стандарты
Минздрава РФ¹



- Воздействуя на мокроту, АЦЦ® очищает бронхи и помогает избавиться от кашля²
- Антиоксидантное и противовоспалительное действие
- Нормализует мукоцилиарный клиренс³ и защищает бронхи⁴

АЦЦ®. НЕТ ПРИЧИНЫ КАШЛЯТЬ

¹ Ацетилцистеин включен в стандарты терапии ОРВИ и гриппа у детей и взрослых // Стандарты медико-санитарной и специализированной медицинской помощи. Класс X. Болезни органов дыхания (J00-J99). www.rosminzdrav.ru

² АЦЦ® разжижает мокроту и облегчает ее отхождение, в результате дыхательные пути освобождаются от мокроты. Кашель как симптом заболеваний органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой мокроты.

³ Симонова О.И. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. Вопросы современной педиатрии, 2015, №14 (4), с. 509-513.

⁴ Антиоксидантное действие ацетилцистеина повышает защиту клеток от повреждающего действия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции.

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: АЦЦ® сироп 20 мг/мл РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002668 МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ацетилцистеин (acetylcysteine)
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Заболевания органов дыхания, сопровождающиеся образованием вязкой трудноотделяемой мокроты: острые и хронические бронхиты, обструктивный бронхит, трахеит, ларинготрахеит, пневмония, абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолиты, муковисцидоз. Острые и хронические синуситы, воспаления среднего уха (средний отит). ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к ацетилцистеину или другим компонентам препарата, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, беременность и период лактации, кровохарканье, легочное кровотечение, детский возраст до 2 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, бронхиальная астма, печеночная и/или почечная недостаточность, непереносимость гистамина (следует избегать длительного приема препарата), варикозное расширение вен пищевода, заболевания надпочечников, артериальная гипертензия. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Пациентам, соблюдающим диету, направленную на ограничение потребления натрия необходимо учитывать, что 1 мл сиропа содержит 41,02 мг натрия. При применении ацетилцистеина очень редко сообщалось о случаях развития тяжелых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла. Возможны взаимодействия с другими средствами (см. соответствующий раздел инструкции). ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: Нечасто (>1/1000, <1/100) наблюдаются реакции гиперчувствительности, кожный зуд, сыпь, экзантема, крапивница, ангионевротический отек, снижение артериального давления, тахикардия; стоматит, боль в животе, тошнота, рвота, диарея, шум в ушах, головная боль, лихорадка.

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

RU1711743914

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

SANDOZ A Novartis
Division

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА,
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

Лечащий Врач

№9 сентябрь 2018

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА И ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Ирина Брониславовна Ахметова, proektiv@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, комн. 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 — 18.09.2018 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 типографии

ООО «Антарес»

107113, г. Москва,

ул. 2-я Рыбинская, д. 13, оф. 42

Журнал выходит 12 раз в год.

Тираж 50 000 экземпляров.

Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции. Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов.

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

Иллюстрации — FotoLia.com.



**ОТКРЫТЫЕ
СИСТЕМЫ**
Open Systems Publications

ПРЕЗИДЕНТ

Михаил Борисов

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР

Галина Герасина

КОММЕРЧЕСКИЙ ДИРЕКТОР

Татьяна Филина



Уважаемые коллеги!

Первый осенний выпуск нашего журнала посвящается, как и всегда, детям. Началась школьная пора. Как формируется тревожность у школьников? Почему временные трудности ребенка, раздражая взрослых, могут привести к страху сделать что-то плохо, неправильно и формируют синдром вегетативной дистонии изолированно или в сочетании с головной болью напряжения или мигренью? На эти вопросы вы найдете ответ в прекрасной статье профессора А.П.Рачина, к.м.н. С.Н.Выговской, к.м.н. М.Б.Нуваховой, к.м.н. А.А.Кузюковой, С.А.Рачина «Дисфункциональные механизмы синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков: от патогенеза к терапии (материалы к дискуссии)». В статье определены стили семейных взаимоотношений взрослых и детей (пренебрегающий, авторитарный, контролирующий, подчиняющий и демократический), а также названы типичные нарушения правил семейного воспитания. Обратите внимание и на актуальные термины (биопси-хосоциальный и биобихавиоральный) вместо термина «психосоматический».

Я желаю вам интересного и познавательного чтения.

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

Лечащий Врач

Сентябрь 2018, № 9

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



Новости

News

Симпозиум

Symposium

Достижения, события, факты	6
Achievements, developments, facts	6
Оценка клинической эффективности и безопасности препарата норфлоксацин в терапии острого цистита/ Н. В. Кобелевская, П. П. Огурцов, И. А. Ласский	7
Evaluation of the clinical efficacy and safety of norfloxacin in the treatment of acute cystitis/ N. V. Kobelevskaya, P. P. Ogurtsov, I. A. Lassky	7
Неосложненная инфекция мочевых путей у беременных. Современные представления о лечении и профилактике/ О. Б. Поселягина	14
Uncomplicated urinary tract infection in pregnant women. Modern views on treatment and prevention/ O. B. Poselyugina	14
Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при трансплантации почки/ М. Ш. Хубутия, Н. В. Боровкова, О. Н. Ржевская, А. В. Пинчук, Д. А. Васильченко	16
Use of marrow multipotent mesenchymal (stromal) cells in renal transplantation/ M. Sh. Khubutia, N. V. Borovkova, O. N. Rzhevskaya, A. V. Pinchuk, D. A. Vasilchenkov	16
Клиническая характеристика детей с поражением почек при эндокринопатиях/ Л. В. Куценко, И. В. Зорин, А. А. Вялкова.	23
Clinical characteristics of children with kidney damage in endocrinopathy/ L. V. Kutsenko, I. V. Zorin, A. A. Vyalkova	23
Физиологические аспекты мочеиспускания у детей раннего возраста/ Т. В. Отпущенникова	26
Physiological aspects of urination in children of the early age/ T. V. Otpuschennikova.	26
Возможности нефропротекции у коморбидного больного артериальной гипертензией/ А. С. Скотников, А. Э. Никитин, С. С. Сименюра	29
Possibilities of nephroprotection in a comorbid patient with arterial hypertension/ A. S. Skotnikov, A. E. Nikitin, S. S. Simenyura.	29
Под стекло	34
Under the glass	34

Коллоквиум

Colloquium



Рациональность использования эфирных масел в терапии вирусных риносинуситов у детей/ Н. Э. Бойкова, Т. И. Гаращенко. .	36
Reasonability of using essential oils in the therapy of viral rhinosinusitis in children/ N. E. Boikova, T. I. Garaschenko	36
Место карбоцистеина в амбулаторной педиатрической практике/ Ю. Л. Мизерницкий, И. М. Мельникова.	42
Role of carbocysteine in outpatient pediatric practice/ Yu. L. Mizernitsky, I. M. Melnikova	42
Терапия кашля у детей с острыми респираторными инфекциями: как сделать обоснованный выбор/ В. А. Булгакова	46
Cough therapy in children with acute respiratory infections: how to make an informed choice/ V. A. Bulgakova	46
Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей/ Т. В. Белоусова, И. В. Андрюшина.	50
Intrauterine growth retardation and its impact on health condition. Contemporary feeding approaches for infants/ T. V. Belousova, I. V. Andryushina	50
Дисфункциональные механизмы вегетативной дистонии у детей и подростков: от патогенеза к терапии (материалы к дискуссии)/ А. П. Рачин, С. Н. Выговская, М. Б. Нувахова, А. А. Кузюкова, С. А. Рачин . .	60
Dysfunctional mechanisms of vegetative dystonia in children and adolescents: from pathogenesis to the therapy (materials for the discussion)/ A. P. Rachin, S. N. Vygovskaya, M. B. Nuvakhova, A. A. Kuzyukova, S. A. Rachin	60
Травматическая оптическая нейропатия при травме орбиты у детей/ А. В. Тимофеева, А. В. Мельников, Б. З. Чельдиев, Т. А. Ахадов, О. В. Карасева.	65
Traumatic optic neuropathy in pediatric orbital injury/ A. V. Timofeeva, A. V. Melnikov, B. Z. Cheldiev, T. A. Akhadov, O. V. Karaseva	65
Подходы к профилактике и патогенетической терапии метаболического синдрома у детей/ Т. А. Бокова	74
Approaches to prevention and pathogenic therapy of metabolic syndrome in children/ T. A. Bokova	74
Иммуномодулирующая терапия: вопросы и ответы. В фокусе бактериальные лизаты (ОМ-85)/ Н. С. Татаурщикова.	78
Immunomodulating therapy: questions and answers. Bacterial lysates (OM-85) are in focus/ N. S. Tataurschikova	78
Кардиоваскулярный риск у больных подагрой и возможные пути его снижения/ Н. А. Магдеева, И. А. Романова, Н. М. Никитина	82
Cardiovascular risk in patients with gout and possible ways to reduce it/ N. A. Magdeeva, I. A. Romanova, N. M. Nikitina	82
Сравнительный анализ и частота встречаемости серотипов папилломавирусной инфекции в Республике Мордовия у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями/ О. П. Виноградова, Н. А. Андреева, О. В. Епифанова	86
Comparative analysis and frequency of occurrence of serotypes of papillomavirus infection in the Republic of Mordovia in women with cervical intraepithelial neoplasias/ O. P. Vinogradova, N. A. Andreeva, O. V. Epifanova .	86
Последипломное образование	88
Postgraduate education	88

Актуальная тема

Topical theme

Alma mater

Редакционный совет / Editorial board

Н. И. Брико/ N. I. Briko, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМТН, академик МАИ, кафедра эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. Л. Вёрткин/ A. L. Vertkin, д.м.н, профессор, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, ННПО скорой медицинской помощи, Москва

И. Н. Денисов/ I. N. Denisov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра общей врачебной практики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

А. В. Караулов/ A. V. Karaulov, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

И. Я. Конь/ I. Ya. Kon', д. м. н., профессор, академик РАЕН, НИИ питания РАН, Москва

В. Н. Кузьмин/ V. N. Kuzmin, д. м. н., профессор, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

О. М. Лесняк/ O. M. Lesnyak, д. м. н., профессор, кафедра семейной медицины СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

И. В. Маев/ I. V. Maev, д. м. н., профессор, академик РАН, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ЛФ МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

Г. А. Мельниченко/ G. A. Melnichenko, д. м. н., профессор, академик РАН, ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ, Москва

Т. Е. Морозова/ T. E. Morozova, д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Л. С. Намазова-Баранова/ L. S. Namazova-Baranova, д. м. н., профессор, академик РАН, НЦЗД РАН, ННПЦЗД МЗ РФ, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Е. Л. Насонов/ E. L. Nasonov, д. м. н., профессор, академик РАН, НИИР им. В. А. Насоновой, Москва

Г. И. Нечаева/ G. I. Nechaeva, д. м. н., профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины ОмГМУ, Омск

Г. А. Новик/ G. A. Novik, д. м. н., профессор, кафедра педиатрии им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

В. Н. Прилепская/ V. N. Prilepskaya, д. м. н., профессор, НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова МЗ РФ, Москва

В. И. Скворцова/ V. I. Skvortsova, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, министр здравоохранения РФ, Москва

А. Г. Чучалин/ A. G. Chuchalin, д. м. н., профессор, академик РАН, РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Н. Д. Ющук/ N. D. Yuschuk, д. м. н., профессор, академик РАН, МГМСУ им. А. И. Евдокимова, Москва

Состав редакционной коллегии/ Editorial team:

М. Б. Анциферов/ M. B. Antsiferov (Москва)
О. И. Аполихин/ O. I. Apolikhin (Москва)
Н. Г. Астафьева/ N. G. Astafieva (Саратов)
З. Р. Ахмедов/ Z. R. Akhmedov (Махачкала)
С. В. Бельмер/ S. V. Belmer (Москва)
Е. Б. Башнина/ E. B. Bashnina (С.-Петербург)
Т. А. Бокова/ T. A. Bokova (Москва)
Н. В. Болотова/ N. V. Bolotova (Саратов)
Ю. Я. Венгеров/ Yu. Ya. Vengerov (Москва)
Г. В. Волгина/ G. V. Volgina (Москва)
Ю. А. Галлямова/ Yu. A. Gallyamova (Москва)
Н. А. Геппе/ N. A. Geppe (Москва)
И. В. Друк/ I. V. Druk (Омск)
Т. М. Желтикова/ T. M. Zheltikova (Москва)
Н. В. Зильберберг/ N. V. Zilberberg (Екатеринбург)
И. В. Зорин/ I. V. Zorin (Оренбург)
С. Н. Зоркин/ S. N. Zorkin (Москва)
С. Ю. Калинин/ S. Yu. Kalinchenko (Москва)
Г. Н. Кареткина/ G. N. Karetkina (Москва)
Е. П. Карпова/ E. P. Karpova (Москва)
Е. Н. Климова/ E. N. Klimova (Москва)
Н. Г. Колосова/ N. G. Kolosova (Москва)
П. В. Колхир/ P. V. Kolkhir (Москва)
Е. И. Краснова/ E. I. Krasnova (Новосибирск)
М. Л. Кукушкин/ M. L. Kukushkin (Москва)
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)
О. Н. Минушкин/ O. N. Minushkin (Москва)
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)
С. И. Овчаренко/ S. I. Ovcharenko (Москва)
А. Ю. Овчинников/ A. Yu. Ovchinnikov (Москва)
В. А. Ревякина/ V. A. Revyakina (Москва)
Е. Б. Рудакова/ E. B. Rudakova (Москва)
В. М. Свистушкин/ V. M. Svistushkin (Москва)
А. И. Синопальников/ A. I. Sinopalnikov (Москва)
А. С. Скотников/ A. S. Skotnikov (Москва)
В. В. Смирнов/ V. V. Smirnov (Москва)
В. М. Студеникин/ V. M. Studenikin (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)
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)



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
23-25 октября 2018 года состоится

XVII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в
педиатрии и детской хирургии»



СЕКРЕТАРИАТ
ОРГКОМИТЕТА:

Тел.: +7 (926) 525-16-82
E-mail: congress@pedklin.ru
www.congress2018.pedklin.ru

2018
Москва, 23-25 октября

Реклама 16+



Посвящается 120-летию со дня рождения И.А. Кассирского

XIII

Национальный конгресс терапевтов

21–23 ноября 2018 года

Москва  Крокус Экспо

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте
www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

KST ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

18+ Реклама

Бактериальные инфекции влияют на образование камней в почках

Как сообщают пресс-служба и сайт СПбГУ (www.spbu.ru), кристаллограф СПбГУ А. Изатулина стала победительницей конкурса инициативных исследований для молодых ученых Российского научного фонда. В ближайшие два года она будет изучать, как на образование камней в почках влияют бактериальные инфекции, а также можно ли остановить развитие мочекаменной болезни с помощью противомикробных препаратов.

«Я планирую продолжить исследования, связанные с изучением влияния различных патогенных процессов на образование почечных камней, — рассказала А. Изатулина. — С помощью модельных экспериментов нам уже удалось доказать, что, например, в присутствии синегнойной палочки кристаллизация оксалата кальция начинается в два раза быстрее. Мы проводили прицельные опыты со стафилококком, кишечной палочкой, синегнойной палочкой, ротавирусом и вирусом Коксаки. На модельных системах присутствие бактерий приводит к получению новых кристаллических фаз, например апатита и струвита. Теперь хочется понять, каким образом на эти процессы будут влиять антибактериальные препараты».

Второе направление исследований связано с изучением зональности камней, то есть описанием «истории жизни» агрегата из почки человека. Если камень разрезать, то можно увидеть, что у него внутри находятся кольца, похожие на годовые кольца деревьев. Именно они могут помочь ответить на важные для специалистов-урологов вопросы — что влияет на скорость образования камня, как ее можно замедлить и каким образом сделать так, чтобы камень имел «гладкую» структуру, которая с меньшей вероятностью повредит мочевыводящие пути при удалении камня.

ОНФ составил рейтинг регионов по уровню внутрибольничной смертности

Эксперты Общероссийского народного фронта (ОНФ) и Фонда независимого мониторинга медицинских услуг и охраны здоровья человека «Здоровье» составили рейтинг регионов по уровню внутрибольничной летальности в 2016–2017 гг. Анализ показал, что в 61 субъекте РФ этот показатель в прошлом году увеличился, а в 45 регионах его значение выше, чем в среднем по стране. Руководители региональных органов здравоохранения должны обращать больше внимания на эту проблему и сосредоточить усилия на повышении качества и доступности медицинской помощи. Такое мнение высказал член Центрального штаба ОНФ, директор Фонда «Здоровье» Э. Гаврилов.

Внутрибольничная летальность — это отношение общего числа умерших в больнице к общему числу больных, выписавшихся из медучреждения за тот же период. Это очень важный статистический показатель, который нужен для оценки системы здравоохранения.

Эксперты ОНФ и Фонда «Здоровье» проанализировали данные Росстата по этому показателю за несколько лет. Так, в 2017 г. по сравнению с 2016 г. число коек в круглосуточных стационарах сократилось на 19854, а число госпитализированных — на 403 тыс. человек, в том числе сельских жителей на 2771 человека. При этом внутрибольничная летальность выросла с 1,77% в 2016 г. до 1,8% в 2017 г. В 2013 г. данный показатель был равен 1,55%.

Эксперты также изучили информацию, размещенную на сайте Минздрава России за 2016–2017 гг., и составили рейтинг регионов по уровню больничной летальности в этот период. Оказалось, что в 61 субъекте РФ этот показатель увеличился в 2017 г., по сравнению с 2016 г. И наибольший рост за год наблюдается в Республиках Северная Осетия — Алания и Карелия (на 0,22%), Иркутской (на 0,17%) и Псковской (на 0,15%) областях, Алтайском крае (на 0,14%), Хабаровском крае и Калужской области (на 0,13%), Брянской, Томской областях и Республике Калмыкия (на 0,12%). Тем не менее в Республиках Северная Осетия — Алания и Калмыкия, а также Алтайском крае в 2017 г. этот показатель был все-таки ниже среднероссийского.

А вот выше среднего по стране смертность в медучреждениях в прошлом году зарегистрирована в 45 регионах. Это, в частности, Республика Карелия (2,86%), Ленинградская область (2,76%), город Севастополь (2,72%), Ярославская (2,56%), Новгородская (2,54%) и Псковская (2,5%) области, город Санкт-Петербург (2,49%), Тверская (2,46%), Тульская (2,45%), Московская (2,27%), Кемеровская (2,26%) и Калининградская (2,22%) области.

«Рост внутрибольничной летальности, по нашему мнению, не всегда можно объяснить госпитализацией пациентов с тяжелым течением болезни и возрастных граждан. Нередко рост этого показателя связан с низкой доступностью медицинской помощи. Мы рекомендуем руководителям управлений здравоохранением субъектов обратить внимание на динамику показателя летальности и принять меры для исправления ситуации с доступностью медпомощи», — заключил Э. Гаврилов.

Коклюш — важная медико-социальная проблема современности

В Москве состоялось междисциплинарное совещание, в котором приняли участие 25 ведущих российских специалистов — эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов и педиатров. Центральным вопросом повестки дня совещания стало обсуждение нерешенных вопросов по надзору за коклюшной инфекцией в различных возрастных группах и формированию новых подходов к профилактике этого заболевания.

По словам Н. И. Брико, заведующего кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, главного эпидемиолога МЗ РФ, отмечающийся в последние годы рост заболеваемости населения РФ коклюшем вызван предсказуемым снижением популяционного иммунитета и уменьшением иммунной прослойки среди населения через 5–7 лет после проведения первичной плановой АКДС-вакцинации.

Согласно эпидемиологическим данным, в 2015 году заболеваемость коклюшем выросла на 36,8%. При этом значительное число случаев болезни — 37,9% пришлось на детей в возрасте 7–14 лет. В 2016 году тенденция к росту заболеваемости коклюшной инфекцией сохранилась — число зарегистрированных случаев увеличилось на 27,4% по сравнению с 2015 годом. Таким образом, эксперты пришли к выводу о том, что рост общего числа случаев болезни, высокие показатели заболеваемости у детей до года, а также дошкольников и младших школьников сигнализируют об активной циркуляции возбудителя коклюшной инфекции в популяции.

К подобным выводам пришли и исследователи ФБУН НИИ ЭИМ им. Пастера. Эксперты пришли к заключению, что введение дополнительных ревакцинаций может положительно повлиять на эпидемиологическую ситуацию с коклюшной инфекцией.

Согласно обзору международного опыта, плановая ревакцинация против коклюша у детей в возрасте 4–6 лет включена в календари прививок в 51 стране (включая США, Канаду, большинство европейских стран, ряд стран СНГ). Третья ревакцинирующая доза для детей и подростков в возрасте 9–17 лет включена в календари 39 стран.

С. М. Харит, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, в своем выступлении пояснила, что в России первичная вакцинация от коклюша, дифтерии и столбняка и плановые ревакцинации от дифтерии и столбняка проводятся в рамках Национального календаря профилактических прививок (НКПП). Однако повторные ревакцинации против коклюша на данный момент НКПП не предусматривает, несмотря на то, что поствакцинальный иммунитет к возбудителю инфекции начинает снижаться уже примерно через 1–3 года после последней дозы первичного курса.

Оптимизация программ иммунизации населения за счет включения в них повторных вакцинаций от коклюша, а также пропаганда вакцинопрофилактики — основные методы борьбы с коклюшной инфекцией.

Оценка клинической эффективности и безопасности препарата норфлоксацин в терапии острого цистита

Н. В. Кобелевская*, ¹, кандидат медицинских наук
П. П. Огурцов*, доктор медицинских наук, профессор
И. А. Ласский**, кандидат медицинских наук

* ФГАОУ ВПО РУДН, Москва

** ГБУЗ ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ, Москва

Резюме. Показаны высокая клиническая эффективность и безопасность применения препарата норфлоксацин для эмпирической терапии внебольничного неосложненного острого цистита в амбулаторной практике, основанные на невысоком уровне антибиотикорезистентности уропатогенов к препарату, хорошей переносимости и высокой комплаентности пациентов.

Ключевые слова: острый цистит, внебольничные уропатогены, антибиотикорезистентность, норфлоксацин.

Evaluation of the clinical efficacy and safety of norfloxacin in the treatment of acute cystitis

N. V. Kobelevskaya, P. P. Ogurtsov, I. A. Lassky

Abstract. The high clinical efficacy and safety of the drug norfloxacin for the empirical therapy of community-acquired uncomplicated acute cystitis in outpatient practice, based on a low level of uropathogens' antibiotic resistance to the drug, good tolerability and high patient compliance were studied.

Keywords: acute cystitis, community-acquired uropathogens, antibiotic resistance, norfloxacin.

Среди инфекций мочевыводящих путей (ИМП), которые являются одной из наиболее частых причин обращений пациентов за амбулаторной медицинской помощью, острый цистит (ОЦ) занимает лидирующие позиции.

ОЦ относится к неосложненным инфекциям нижних мочевых путей (ИНМП) и имеет очень высокую распространенность.

В исследовании СОНАР (2005–2006 гг.) было показано, что к 18–20 годам по крайней мере один эпизод цистита развивается у 20% женщин, а с возрастом распространенность этой нозологической формы значительно возрастает. ОЦ характеризуется высокой частотой (до 50%) рецидивирования после первого эпи-

зода. Примерно половина женщин имеют по крайней мере один эпизод ИМП в своей жизни, а 20–30% — два или более [1, 2].

Основой этиотропной терапии всех ИМП, в том числе ОЦ, является назначение антимикробных препаратов (АМП), что составляет до 15% всех назначений антибиотиков в амбулаторной практике [3].

По данным литературы этиологическим фактором неосложненных ИМП более чем в 95% случаев являются грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, среди которых до 90% приходится на долю *Escherichia coli* (*E. coli*), значительно реже выделяются *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* и др. Значение грамположительных микроорганизмов, среди которых преобладают *Staphylococcus saprophyticus*, крайне мало (3–5%). При осложненных ИМП частота выделения грамотрицательной флоры

в целом уменьшается до 60%, а *E. coli* до 30%, в то время как выделение других грамотрицательных возбудителей (*Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella* spp.), представителей грамположительной флоры (*Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp.), а также грибов (преимущественно *Candida albicans*) увеличивается [4].

При выборе АМП с целью терапии ИМП учитывается его активность в отношении основных уропатогенов, способность создавать терапевтически эффективные концентрации в моче и органах мочевыделительной системы, доказанная клиническими исследованиями эффективность и благоприятный профиль безопасности (в первую очередь отсутствие нефротоксичности).

При использовании АМП в амбулаторной практике к препаратам дополнительно предъявляются такие тре-

¹ Контактная информация:
kobelevskaya.nat@mail.ru

бования, как наличие пероральной лекарственной формы, небольшая кратность приема препарата в сутки и общая длительность лечения, что обеспечивает комплаентность пациентов [3, 4].

Кроме того, необходимо учитывать, что в последние годы накапливается все больше данных о росте резистентности к АМП штаммов уропатогенов, в том числе вызывающих внебольничные ИМП, что является поводом для переоценки места препаратов разных групп для их терапии.

Так, результаты исследований UTIAP I (1998–1999 гг.), UTIAP II (2000–2001 гг.) и UTIAP III (2004–2005 гг.), в ходе которых изучались неосложненные и осложненные внебольничные ИМП у взрослых, показали высокую частоту выделения штаммов *E. coli*, резистентных к ампициллину, ко-тримоксазолу и нефторированным хинолонам; наблюдалась высокая активность фторхинолонов, пероральных цефалоспоринов II–III поколения, нитрофурантоина и несколько более низкая амоксициллина/клавуланата [5, 6].

Исследование ДАРМИС (2010–2011 гг.), в котором также изучались неосложненные и осложненные внебольничные ИМП у детей, взрослых и беременных, показало наибольшую активность в отношении уропатогенов пероральных препаратов: фосфомицина, нитрофурантоина, цефалоспоринов III поколения и фуразидина, а среди парентеральных — меропенема, имипенема, эртапенема, амикацина, пиперациллина/тазобактама, гентамицина и цефалоспоринов III–IV поколения. Однако в сравнении с результатами предыдущих исследований было отмечено снижение активности в отношении *E. coli* ингибиторозащищенных аминопенициллинов и фторхинолонов, которые традиционно считаются «золотым стандартом» в лечении ИМП [7].

В период с 2003 по 2006 г. было проведено международное многоцентровое проспективное исследование ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiological Survey on Cystitis), в ходе которого изучалась антибиотикорезистентность уропатогенов у пациентов в возрасте 18–65 лет с симптомами неосложненного цистита. По полученным данным из российских центров наибольшая чувствительность *E. coli* отмечена к фосфомицину (99,3%), мециллину (97,3%), нитрофурантоину (94,7%) и ципрофлоксацину (87,4%), а самая низкая — к ампициллину (42,1%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (69,4%).

В общем бактериальном спектре наибольшая чувствительность была обнаружена к фосфомицину (96,5%), нитрофурантоину (85,6%) и ципрофлоксацину (82,8%), меньшая — к ампициллину (44,3%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (70,1%) [8].

Результаты проводимых мониторинговых исследований ложатся в основу рекомендаций по вопросам диагностики, лечения и профилактики ИМП, которые в основном и определяют врачебную тактику в отношении больных с внебольничными ИМП. В настоящее время в их числе «Рекомендации по урологическим инфекциям Европейской урологической ассоциации» пересмотра 2017 г. [9] и российские федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов — 2017» [10].

Несмотря на широкий арсенал антимикробных средств, можно сказать, что в амбулаторной практике проблема рационального выбора АМП для лечения ИМП остается весьма актуальной. Улучшение результатов лечения данной категории пациентов требует проведения динамического изучения спектра и уровня антибиотикорезистентности (АБР) уропатогенов, вызывающих внебольничные ИМП, а также оценки эффективности и безопасности отдельных препаратов.

Согласно последним данным по выписке АМП амбулаторным пациентам с ОЦ в российской практике норфлоксацин занимает третье место. [11] Учитывая это, в условиях возрастания частоты выделения АБР штаммов возбудителей инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП) представляется интересным оценить текущий уровень чувствительности уропатогенов к норфлоксацину, а также клиническую эффективность и уровень безопасности короткого курса его применения при лечении ОЦ в амбулаторной практике.

Целью данной работы было оценить клиническую эффективность и уровень безопасности препарата Норбактин® (норфлоксацин) 400 мг в терапии острого неосложненного внебольничного цистита при оказании амбулаторной медицинской помощи.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ результатов амбулаторного лечения 125 жен-

щин в возрасте 18–50 лет (средний возраст $34 \pm 4,6$ года), обратившихся за медицинской помощью в ГБУЗ ГКБ им. А. К. Ерамишанцева ДЗМ за период 2016–2018 гг. (по июнь включительно), у которых по данным клинико-лабораторного обследования был диагностирован первый эпизод внебольничного неосложненного ОЦ согласно диагностическим критериям Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU) 2017 г. [9], при обследовании получен положительный результат культурального исследования мочи, не нуждавшихся в стационарном лечении.

Критериями не включения были: беременность, ранее перенесенные ИМП и выполненные урологические вмешательства, проводимая в течение 3 месяцев до обращения АМТ независимо от показаний, острая задержка мочи любой этиологии, непереносимость препаратов группы фторхинолонов.

В физикальном исследовании, которое проводилось по общепринятой методике, главным оценочным критерием была болезненность при пальпации в проекции мочевого пузыря.

Лабораторное исследование мочи для выявления лейкоцитурии, эритроцитурии и протеинурии проводилось на анализаторе ADVIA 1800 (Siemens, Германия). Диагностически значимыми отклонениями считались: лейкоциты $> 3-6$ в п/зр., эритроциты $> 2-3$ в п/зр., белок $> 0,003$ г/л.

На бактериологическое исследование направлялась средняя порция мочи. Диагностически значимым считали титр бактериурии $> 10^3$ КОЕ/мл [9, 10].

Исследование АБР проводилось согласно МУК 4.2.1890–04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [12] и рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, «EUCASTv5.0») [13] на автоматическом бактериологическом анализаторе «Sensititre» (Trek Diagnostic Systems Ltd, Великобритания).

Изучена чувствительность выделенных грамотрицательных штаммов к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму, цефепиму, доксициклину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, норфлоксацину, нитрофурантоину, фосфомицину, триметоприму/сульфаметоксазолу. Результаты оценивались как «S» — чувствительные

Таблица

Уровень резистентности *E. coli* за период 2016–2018 гг.

АМП	2016 г.			2017 г.			2018 г.		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Ципрофлоксацин	89,3	1,1	9,6	87,9	1,4	10,7	87,8	1,4	10,8
Норфлоксацин	89,2	0	9,7	87,9	1,3	10,8	87,7	1,5	10,8
Левифлоксацин	91,2	0	8,8	91,0	0	9,0	89,1	1,2	9,7
Нитрофурантоин	96,2	Нд	3,8	96,1	Нд	3,9	96,1	Нд	3,9
Фосфомицин	98,2	Нд	1,8	97,8	Нд	2,2	97,9	Нд	2,1

Примечание. Нд — нет данных.

штаммы, %; «I» — умеренно резистентные штаммы, %; «R» — резистентные штаммы, %.

Все пациентки получали препарат Норбактин® (действующее вещество норфлоксацин) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, строго после еды, запивая большим количеством воды.

После этого производилась оценка клинических симптомов заболевания, данных физикального обследования и клинического лабораторного анализа мочи на 5-й день от начала приема препарата Норбактин®. Повторное культуральное исследование мочи выполнялось через 7–10 дней после завершения курса АМТ. В качестве дополнительных критериев оценивались комплаентность пациентов и наличие побочных эффектов.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью методов описательной статистики.

Проведено сопоставление полученных результатов с данными других исследований и мнениями авторов по вопросам эквивалентности и отличий применения норфлоксацина в терапии ОЦ при оказании амбулаторной помощи в сравнении с фосфомицином и производными нитрофурана.

Результаты

Средние сроки обращения за медицинской помощью после появления вышеуказанных отклонений были $3,5 \pm 0,5$ дня.

Основными клиническими проявлениями ОЦ у исследуемых пациенток были: дизурия — 125 (100%), боли в нижних отделах живота — 98 (78,4%) и гематурия — 48 (38,4%). Состояние пациентов расценено как удовлетворительное.

Исходные данные лабораторных исследований мочи характеризовались следующими отклонениями: лейкоцитурия выявлена у всех 125 (100%) паци-

енток, эритроцитурия — у 102 (81,6%), протеинурия — у 72 (57,6%).

При микробиологическом исследовании мочи наиболее часто (116, 92,8%) были выделены грамотрицательные микроорганизмы: в подавляющем большинстве случаев — это *E. coli* (104; 89,7%) и значительно реже другие представители семейства *Enterobacteriaceae*: *Klebsiella pneumoniae* (7; 6,03%) и *Proteus mirabilis* (5; 4,31%). Грамположительная микрофлора выделена у 9 пациентов (7,20% случаев) и была в основном представлена *Enterococcus faecalis* (5; 55,6%) и коагулазонегативными стафилококками (*Staphylococcus saprophyticus* — 2 (22,2%) и *Staphylococcus epidermidis* — 2 (22,2%), причем последние определялись только в составе микробных ассоциаций грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов.

Исследование чувствительности выделенных грамотрицательных микроорганизмов показало высокую устойчивость бактерий к ампициллину (*E. coli* — 60,1%, *K. pneumoniae* — 43,3%,

Proteus mirabilis — 37,9%), доксициклину (*E. coli* — 44,4%, *K. pneumoniae* — 27,7%, *Proteus spp.* — 21,9%) и триметоприму/сульфаметоксазолу (*E. coli* — 31,1%, *K. pneumoniae* — 21,4%, *Proteus mirabilis* — 26,3%). Относительно невысокий уровень резистентности отмечен к цефуроксиму (*E. coli* — 10,8%, *K. pneumoniae* — 10,1%, *Proteus mirabilis* — 11,8%) и амоксициллину/клавуланату (*E. coli* — 3,4%, *K. pneumoniae* — 5,7%, *Proteus mirabilis* — 6,9%),

К остальным изучаемым препаратам отмечен низкий уровень резистентности в целом и отсутствие его существенного нарастания за период 3-летнего наблюдения. Данные для *E. coli* представлены в табл.

Все 125 пациенток завершили 3-дневный прием препарата, полностью соблюдая на протяжении всего срока лечения рекомендации врача, т. е. зафиксирован высокий комплаенс. При этом отмечена хорошая переносимость препарата Норбактин®: не было ни одного случая, потребовавшего бы отмены или досрочного прекращения

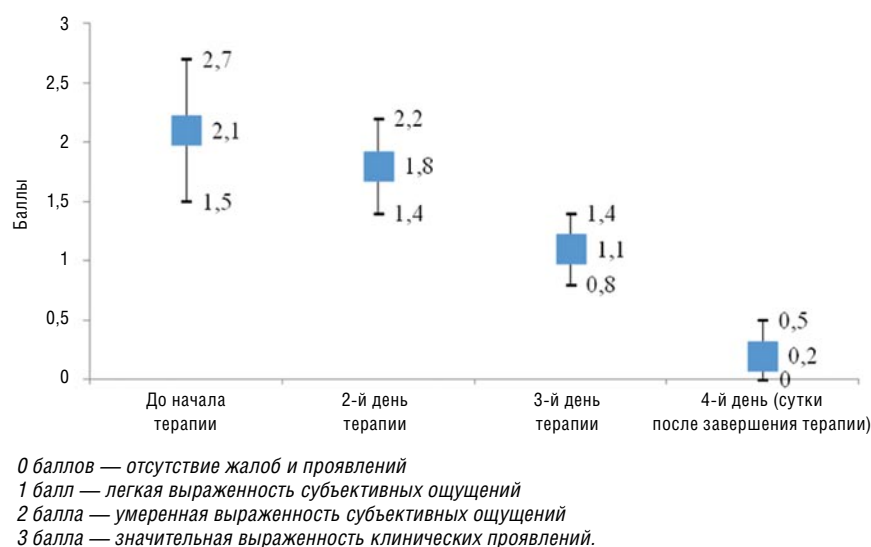


Рис. 1. Выраженность клинических проявлений и физикальных данных в виде балльной оценки

приема, а также не зарегистрировано ни одной нежелательной побочной реакции, что свидетельствует о высоком уровне безопасности препарата.

В ходе приема препарата (самостоятельно пациентами) и по завершении курса всем пациентам проведена оценка выраженности клинических проявлений и физикальных данных в виде балльной оценки: 0 баллов — отсутствие жалоб и симптомов, 1 балл — легкая выраженность симптомов, 2 балла — умеренная, 3 балла — значительные клинические проявления.

Выраженность симптомов заболевания до начала лечения составила $2,1 \pm 0,6$ балла, на 2-й день (через сутки после начала приема) — $1,8 \pm 0,4$ балла, на 3-й день — $1,1 \pm 0,3$ и на 4-й день (через сутки после завершения приема) — $0,2 \pm 0,3$ балла.

На 4-й день выполнен клинический анализ мочи, в котором отмечена нормализация показателя эритроцитурии и значительное снижение выраженности лейкоцитурии и протеинурии. При контрольном исследовании мочи на 7–10 день от начала терапии у всех пациенток указанные показатели не превышали значения нормы.

Повторное культуральное исследование мочи, выполненное через 7–10 дней после завершения приема препарата Норбактин®, выявило отсутствие роста микроорганизмов практически у всех пациентов (119; 95,2%), и только у 6 (4,8%) отмечен клинически незначимый уровень бактериурии (10 – 10^2 КОЕ/мл), при котором идентификация микроорганизмов не производится.

Обсуждение

Ведущая этиологическая роль *E. coli* объясняется адгезионной способностью микроорганизма к клеткам уротелия и высокой пролиферативной активностью в моче, что является центральным звеном в патогенезе ОЦ. Препаратами выбора при эмпирической терапии, т. е. без данных бактериологического анализа мочи, являются АМП, к которым по данным современных исследований выявлен наименьший уровень резистентных штаммов уропатогенов [3, 9, 10].

Традиционно к арсеналу средств для терапии ОЦ в амбулаторной практике относятся бета-лактамы (аминопенициллины, в том числе ингибиторозащищенные, и пероральные цефалоспорины II–III поколений), триметоприм/сульфаметоксазол, производные

нитрофуранов (фуразидин, нитрофурантоин), фторхинолоны, фосфомицин.

Согласно последним пересмотрам международных и российских клинических рекомендаций по урологии препаратами выбора для эмпирической терапии острой неосложненной ИМП считаются фосфомицина трометамол, фуразидина калиевая соль с карбонатом магния и нитрофурантоин.

Ампициллин, амоксициллин, триметоприм/сульфаметоксазол не рекомендованы в качестве стартовой терапии, так как уровень резистентности *E. coli* к этим препаратам выше 20%, а защищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат) в связи с показанной малой эффективностью коротких курсов рекомендуются к применению длительностью не менее 5 дней [10].

Фторхинолоны (ФХ), как и цефалоспорины, из-за экологического коллатерального эффекта (селекции полирезистентных микроорганизмов) не рекомендуется назначать рутинно при ИНМП, а только в отдельных случаях, например, при подтвержденной чувствительности к ним.

ФХ рекомендуется резервировать, как препараты с хорошим проникновением в ткани и органы, для лечения инфекций паренхиматозных органов (пиелонефрит, простатит), поэтому они отнесены к альтернативным средствам терапии [10]. Тем не менее среди препаратов этой группы применение норфлоксацина при инфекциях ИНМП (цистит, уретрит) считается допустимым [3].

Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют отметить ряд существенных отличительных моментов в отношении применения препаратов группы фторхинолонов, и конкретно норфлоксацина, в сравнении с препаратами других рекомендуемых групп, прежде всего фосфомицином и производными нитрофурана, в связи с чем вопрос применения норфлоксацина для эмпирической терапии ИНМП можно считать весьма актуальным:

1. Общепринято, что АМП не должны применяться в качестве эмпирической терапии, если уровень резистентности к ним превышает 10–20% в популяции [10].

При этом локальные данные по чувствительности должны играть главную роль при выборе АМП.

Данные по АБР уропатогенов в Московском регионе весьма ограничены, но они хорошо коррелируют с результатами исследований в целом по России и указывают на высокий уровень резистентности штаммов *E. coli*, выделенных у пациентов с неосложненными ИНМП, к ко-тримоксазолу и ампициллину, низкий — к амоксициллину/клавуланату, фторхинолонам, цефуроксиму, нитрофурантоину, цефотаксиму и фосфомицину [14, 15].

Общая тенденция позволяет расположить АМП в следующей убывающей последовательности с учетом антибиотикочувствительности этиологических возбудителей: фосфомицина трометамол, левофлоксацин, цефиксим, норфлоксацин, ципрофлоксацин, нитрофурантоин, кларифеникол, налидиксовая кислота [16].

В регионах России по результатам различных исследований уровень АБР к препаратам группы ФХ колеблется от 4,3% до 12,9%, составляя в среднем 7–8% [5, 6, 10, 14].

В связи с этим следует отметить, что у многих ученых возникают сомнения в обоснованности нижнего отсекающего значения, равного 10%, для группы ФХ. Этому вопросу был посвящен консенсус ведущих специалистов по терапии инфекционных заболеваний, состоявшийся в 2010 г. в Тайване. Авторы консенсуса выделили для обсуждения основное противоречие в применении ФХ для терапии ИМП, которое сформулировали следующим образом: «Резистентность уропатогена к фторхинолонам *in vitro* не всегда сопровождается клинической неэффективностью при использовании фторхинолона для терапии ИМП, в частности при использовании более высоких доз» [17].

В контексте обсуждения резистентности уропатогенов к ФХ важным фактом является то, что критерии Института клинических и лабораторных стандартов США (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSA) оценки чувствительности представителей семейства *Enterobacteriaceae* к АМП ориентированы прежде всего на лечение системных инфекций, т. е. интерпретация резистентности или чувствительности штамма базируется на сыровоточных концентрациях препарата. Сомнения в справедливости такого подхода основываются на данных исследований по сопоставлению фармакокинетики и фармакодинамики ФХ, а также клинических

данных, свидетельствующих, что для ИМП необходимо использовать специфические значения по интерпретации чувствительности [18].

Доказательная база по эффективному применению фторхинолонов при ИМП, вызванных фторхинолонрезистентными уропатогенами, представлена достаточным количеством клинических исследований, в том числе и по оценке норфлоксацина. В.В. Рафальским с соавт. в 2009 г. было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное исследование по оценке эффективности норфлоксацина при ОЦ в регионе с уровнем резистентности *E. coli* к ФХ, превышающим 10%, в ходе которого эрадикация возбудителя и стойкий бактериологический ответ отмечены соответственно у 100% и 95,2% пациентов, получавших норфлоксацин. Результаты исследования показали, что норфлоксацин сохраняет клиническую и микробиологическую эффективность при остром неосложненном цистите в условиях 10%-й распространенности фторхинолонрезистентных штаммов [19].

2. Обсуждая резистентность уропатогенов к АМП, необходимо учитывать, что выполненные к настоящему времени исследования не дают объективных оснований для использования сравнения уровней резистентности уропатогенов в качестве критерия прогнозирования и сопоставления клинической эффективности АМП, особенно при невысоком уровне устойчивости в диапазоне от 0% до 10%. Т.е. если в регионе резистентность *E. coli* к ФХ составляет 4,8%, а к нитрофурантоину и фосфомицину 0%, то нельзя утверждать, что эти препараты более эффективны, чем ФХ [20].

Сравнительному изучению клинической эффективности ФХ с фосфомицином и производными нитрофурана посвящено не одно клиническое исследование. Во многих из них именно норфлоксацин выступал в роли препарата сравнения. Результаты таких исследований позволяют сделать вывод, что курсовое применение норфлоксацина в течение 3–5–7 дней по клинической эффективности, безопасности и показателям эрадикации возбудителей не уступает рекомендованному однократному приему фосфомицина [19–23].

Сравнение нитрофурантоина с норфлоксацином также не продемонстрировало существенного превосходства первого. Кроме этого, для производных

нитрофурана доказана малая эффективность коротких курсов приема, а необходимость длительного приема препаратов нитрофурана кратностью 3–4 раза в день существенно снижает комплаентность пациентов [24–26].

3. Правила современной рациональной антимикробной терапии требуют назначения при относительно легких инфекциях, к которым относится внебольничный ОЦ, средств, активных в отношении потенциальных возбудителей заболевания, отдавая при этом предпочтение препаратам с узким спектром активности в отношении других микроорганизмов, что необходимо для предотвращения селекции устойчивых к химиотерапевтическим средствам микроорганизмов, получившей название феномена «параллельного ущерба» [27].

Нитрофурантоин и фуразидин обладают сравнительно узким, по сравнению с бета-лактамами, ФХ и фосфомицином антибактериальным спектром. Однако в группе ФХ именно норфлоксацин имеет достаточно узкий спектр активности: он не обладает клинически значимой антисинегнойной и антипневмококковой активностью, а также в отношении микобактерий туберкулеза и внутриклеточных микроорганизмов. В отличие от других ФХ он способен накапливаться в высоких концентрациях только в желудочно-кишечном тракте и мочеполовых путях [28].

4. В последние годы появляется все больше доказательств того, что для эрадикации уропатогенов и предупреждения рецидивов ОЦ необходимо создавать высокие концентрации антибиотика не только в моче, но и в уретели, так как инвазия и внутриклеточное расположение уропатогенной *E. coli* позволяют бактериям реализовать механизмы защиты от иммунного ответа хозяина [29, 30].

Согласно исследованиям, оценивающим потенциал разных АМП в отношении подобных внутриклеточных бактериальных сообществ, наиболее активными являются нитрофурантоин и фторхинолоны [31]. Способность накапливаться в слизистой оболочке мочевыводящих путей более детально изучена для пefлоксацина, норфлоксацина и левофлоксацина, после приема средней разовой дозы которых в уроэпителии создаются концентрации 3,8, 1,8 и 5,7 мкг/мл соответственно [32, 33].

Поэтому применение ФХ является предпочтительным при циститах с при-

знаками деструкции тканей (например, при геморрагическом цистите), а также при начале лечения не в первые дни развития воспалительного процесса, когда высока вероятность внедрения возбудителей в уротелий.

В связи с вышеизложенным следует отметить иммуностимулирующие эффекты, которые описаны для всех ФХ, в том числе и для норфлоксацина, главными из которых является блокирование синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α , а также стимуляция продукции IgG и IgM к бактериальным антигенам и ИЛ-2. ФХ свойственен постантибиотический эффект активации лейкоцитов, а также эффект усиления действия эндогенного γ -интерферона на фагоцитированные микроорганизмы [34, 35].

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности и хорошей переносимости препарата Норбактин® (действующее вещество норфлоксацин) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Сравнение с имеющимися в литературе данными не выявило противоречий и согласуется с многочисленными мнениями, что препараты группы ФХ могут использоваться в качестве эмпирической терапии внебольничного неосложненного ОЦ. Норфлоксацин имеет отличительные особенности, делающие его препаратом выбора среди препаратов группы ФХ.

Выводы

1. Выявлена высокая терапевтическая эффективность препарата Норбактин® в дозе 400 мг $\times$ 2 раза в сутки при проведении антимикробной терапии внебольничного неосложненного ОЦ в течение 3 дней, которая выражалась в клиническом и бактериологическом излечении.
2. Отличительными особенностями норфлоксацина от других ФХ являются: высокая тропность к мочевыделительной системе, достаточная избирательная активность в отношении уропатогенов, создание высоких концентраций как в моче, так и в стенке мочевого пузыря, наличие иммуномодулирующего эффекта.
3. Высокая клиническая эффективность и высокий уровень безопасности препарата Норбактин® (действующее вещество норфлоксацин) в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней позволяет рекомендовать его для применения в качестве старто-

вой эмпирической терапии ОЦ при оказании амбулаторной помощи пациентам. ■

Литература

- Rafalskiy V., Khodnevich L. Prevalence and risk factors of uncomplicated UTI: multicenter study SONAR // Eur. Urol. Suppl. 2008. Vol. 7 (3). P. 267.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infection: incidence, morbidity and economic costs. // Dis Mon. 2003, 49 (2): 53–67.
- Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Евразийские клинические рекомендации / Под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. М.: Издательство «Пре100 принт», 2016. 144 с.
- Рациональная фармакотерапия в урологии: Compendium / Под общ. ред. Н. А. Лопаткина, Т. С. Перепановой. М.: Литтерра, 2015. 448 с.
- Strachounski L. S., Rafalski V. V. Antimicrobial susceptibility of pathogens isolated from adult patients with uncomplicated community-acquired urinary tract infections in the Russian Federation: two multicenter studies, UTIAP-1 and UTIAP-2 // Int J Antimicrob Agents. 2006; 28 Suppl 1: S4–9.
- Рафальский В. В., Страчунский Л. С., Бабкин П. А., Валенская В. С., Габбасова Л. А. и др. Резистентность возбудителей неосложненных инфекций мочевых путей в России. // РМЖ. 2006, № 4, с. 341.
- Палагин И. С., Сухорукова М. В., Дехнич А. В. и др. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14 (4): 280–302.
- Перепанова Т. С., Снякова Л. А., Зайцев А. В., Козлов Р. С., Шведлев А. Н., Gualco L., Schito G., Naber K. G. Российские результаты международного эпидемиологического исследования клинических аспектов и резистентности к антимикробным препаратам возбудителей цистита у женщин (ARESC): значение для эмпирической терапии // Урология. 2011. № 2. С. 30–36.
- European Association of Urology Guidelines 2017 edition presented at the EAU Annual Congress London 2017.
- Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации/Под ред. Аляева Ю. Г., Аполихина О. И., Пушкар Д. Ю., Козлова Р. С., Камалова А. А., Перепановой Т. С. М., 2017. 72 с.
- Ipsos Healthcare, PrIndex «Мониторинг назначений ЛП врачами», весна 2018. <https://www.ipsos.com/en>.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 91 с.
- Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Методические указания. EUCAST, 2015. 161 с.
- Рафальский В. В., Рохликов И. М. Резистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в г. Москве // РМЖ. 2007, № 12, с. 1012.
- Сидоренко С. В., Иванов Д. В. Результаты изучения распространения антибиотикорезистентности среди внебольничных возбудителей инфекций мочевыводящих путей в Москве. Фаза I // Антибиотики и химиотерапия. 2005. Т. 50. № 1. С. 3–10.
- Геворкян А. Р., Авакян А. Ю., Павлюк М. Д., Пинчук И. С. Неосложненные инфекции нижних мочевых путей у пациентов Западного округа Москвы в 2013–2014 гг. ГБУЗ «Городская поликлиника № 195», филиал № 2, г. Москва // Медицинский вестник Башкортостана. 2015, т. 10, № 3, с. 90–92.
- Hsueh P. R., Lau Y. J., Ko W. C., Liu C. Y., Huang C. T., Yen M. Y., Liu Y. C., Lee W. S., Liao C. H., Peng M. Y., Chen C. M., Chen Y. S. Consensus statement on the role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections // J Microbiol Immunol Infect. 2011. 44 (2): 79–82.
- Рафальский В. В., Довгань Е. В., Ходневич Л. В. Фторхинолоны в лечении инфекций мочевыводящих путей: что изменяет антибиотикорезистентность уропатогенов? // Врач. 2012, № 2, с. 36–39.
- Рафальский В. В., Малев И. В., Деревицкий А. В., Козлов С. Н., Галкин В. В. Эффективность норфлоксацина при остром цистите в регионе с 10% уровнем резистентности E. coli к фторхинолонам: сравнительное рандомизированное исследование // Урология. 2009, № 3, с. 18–21.
- De Jong Z., Pontonnier F., Plante P. Single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections // Urol Int. 1991. Vol. 46: 344–348.
- Boerema J. B., Willems F. T. Fosfomycin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary infections in general practice // Infection. 1990. Vol. 18. Suppl 2: 80–88.
- Reynaert J., van Eyck D., Vandepitte J. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice // Infection. 1990. Vol. 18. Suppl 2: 77–79.
- Selvaggi F. P., Dittono P., Traficante A., Battaglia M., Di Lorenzo V. Fosfomycin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs: multicenter randomized, double-blind study // Chemotherapy. 1990. Vol. 36. Suppl 1: 31–33.
- Cahen P., Honderlick P. Nitrofurans: a modern treatment for uncomplicated urinary infections? // Pathol Biol (Paris). 2000; 48 (5): 470–471.
- Huttner A., Verhaegh E. M., Harbarth S. et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials // J Antimicrob Chemother. 2015; 70 (9): 2456–2464.
- Aliaga L., Moreno M., Aomar I. et al. Treatment of acute uncomplicated cystitis: a clinical review // Int J Fam Commun Med. 2017; 1 (2): 33–39.
- Снякова Л. А. Антибактериальная терапия острого цистита в эру растущей резистентности возбудителей // Тер. архив. 2014, № 4, с. 125–129.
- Белоусов Ю. Б., Шатунов С. М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001. 473 с.
- Conover M. S., Hadjifrangiskou M., Palermo J. J., Hibbing M. E., Dodson K. W., Hultgren S. J. Metabolic Requirements of Escherichia coli in Intracellular Bacterial Communities during Urinary Tract Infection Pathogenesis // MBio. 2016, 12; 7 (2): e00104–116.
- Justice S. S., Hunstad D. A., Seed P. C., Hultgren S. J. Filamentation by Escherichia coli subverts innate defenses during urinary tract infection // Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103 (52): 19884–19889.
- Blango M. G., Mulvey M. A. Persistence of uropathogenic Escherichia coli in the face of multiple antibiotics // Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54 (5): 1855–1863.
- Moreau J. L., Royer-Morrot M. J., Lozniewski A. et al. Penetration of pefloxacin and its desmethyl metabolite into the uroepithelium after a 800 mg single oral dose in human patients // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996; 49: 401–405.
- Hattori T., Kimura G., Kondo Y. et al. Urothelial mucosal concentration of levofloxacin administered before transurethral resection: Is the mucosal concentration predictable? // Int. J. Urol. 2001; 8: 171–176.
- Dalhoff A., Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones // Lancet Infect. Dis. 2003; Vol. 3, № 6: 359–371.
- Zapater P., González-Navajas J. M., Such J., Francés R. Immunomodulating effects of antibiotics used in the prophylaxis of bacterial infections in advanced cirrhosis // World J Gastroenterol. 2015; 21 (41): 11493–11501.

НОРБАКТИН®

НОРФЛОКСАЦИН 400 мг, №10, 20



СПАСАТЕЛЬНЫЙ КРУГ В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ!

- Концентрация норфлоксацина в моче до 300 раз выше, чем в сыворотке крови¹
- Избирательная активность в отношении уropатогенов²
- Создание высоких концентраций как в моче, так и в стенке мочевого пузыря²



РЕКЛАМА

Rx-Norb-Health-5-8-18

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НОРБАКТИН®

Торговое название: Норбактин®. **Регистрационный номер:** ПН002845. **Международное непатентованное название:** норфлоксацин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит активное вещество норфлоксацин — 400 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство - фторхинолон. **Показания к применению:** лечение инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к норфлоксацину микроорганизмами, в т.ч.: инфекции мочевыводящих путей (цистит, уретрит); инфекции половых органов (простатит, цервицит, эндометрит); неосложненная гонорея; инфекции желудочно-кишечного тракта (сальмонеллез, шигеллез); профилактика инфекций у больных с гранулоцитопенией; диарея путешественников. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к норфлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов, беременность, тендинит, период лактации, детский и подростковый возраст (до 18 лет), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения. Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Способ применения и дозы:** препарат принимают внутрь натощак (не менее чем за 1 ч до или через 2 ч после еды) и запивают достаточным количеством жидкости. При неосложненной цистите назначают по 400 мг 2 раза в день в течение 3–7 дней. При инфекциях мочевыводящих путей — по 400 мг 2 раза в день в течение 7–10 дней. При хронических рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей — по 400 мг 2 раза в день до 12 недель. Для профилактики рецидивов инфекций мочевыводящих путей — по 200 мг/сут. Для профилактики бактериальных гастроэнтеритов — по 400 мг в день. Для профилактики диареи путешественников — по 400 мг в день за 1 день до отъезда и в течение всего периода пути (не более 21 дня). **Побочное действие:** возможны побочные эффекты, подробнее смотрите в полной инструкции по медицинскому применению. **Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 400 мг. **Условия хранения:** в сухом месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 4 года.

Литература: 1. Grayson LM et al. Kucers' The Use of Antibiotics Sixth Edition: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal and Antiviral Drug. CRC Press, 2010, 3223 pages. 2. Кобелевская Н.В., и другие. Оценка клинической эффективности и безопасности норфлоксацина в терапии острого цистита//Лечащий врач сентябрь 2018, №9

Пожалуйста, помните: регистрация НР является частью социальной ответственности как медицинских работников, так и фармацевтических компаний. При возникновении возможных нежелательных реакций (НР) на препараты компании Сан Фарма просим информировать об этом регионального представителя, а также медицинский отдел представительства компании Сан Фарма в России по телефону: +7 495 234-56-11 или по электронной почте: drugsafety.russia@sunpharma.com.

За дополнительной информацией обращаться в представительство компании с ограниченной ответственностью «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед» (Индия) г. Москва. Адрес: 129223, г. Москва, просп. Мира, д.119, стр.537/2 Телефон: (495) 234-56-11. <http://www.sunpharma.com/russia>



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Неосложненная инфекция мочевых путей у беременных. Современные представления о лечении и профилактике

О. Б. Поселюгина, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО ТвГМУ МЗ РФ, Тверь

Резюме. В данной статье изложены современные представления об инфекции мочевыводящих путей у беременных. Раскрыты особенности антибактериальной терапии в зависимости от локализации инфекционного процесса в мочевых путях, представлена тактика ведения беременных согласно клиническим рекомендациям. Освещена фитотерапия и профилактика при данной нозологии.

Ключевые слова: инфекция мочевых путей, цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, антибактериальная терапия, беременность, фитотерапия.

Uncomplicated urinary tract infection in pregnant women. Modern views on treatment and prevention

O. B. Poselyugina

Abstract. In the article, modern views on urinary tract infection in pregnant women are presented. The features of antibacterial therapy depending on the localization of the infectious process in the urinary tract are revealed, the tactics of management of pregnant women according to clinical recommendations are given. Phytotherapy and prevention in this disease are covered.

Keywords: urinary tract infection, cystitis, pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, antibiotic therapy, pregnancy, phytotherapy.

Инфекции мочевых путей (ИМП) являются одними из самых частых осложнений, которые могут развиваться в период беременности у женщин. Ежегодно частота данной патологии растет и составляет от 20% до 40% [2, 4, 7]. Так, острый пиелонефрит беременных встречается примерно в 10% случаев, включая обострения хронического пиелонефрита. При этом около 80% обострений происходят во II триместре беременности (в сроке 22–28 недель), реже в III и I триместрах [1, 3, 7].

Этому способствуют как общеизвестные женские анатомические особенности мочеиспускательного канала (короткая уретра, близкое нахождение прямой кишки и половых путей), так и изменения, происходящие в организме женщины на фоне беременности. В этот период у женщин происходит изменение гормонального фона, связанное с развитием гиперпрогестеронемии. На этом фоне развивается дилатация чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) и мочевых путей. Кроме того, имеет значение давле-

ние матки на мочевые пути по мере увеличения сроков беременности. В дополнение к вышеперечисленному развитию гестационного пиелонефрита способствуют пограничные и патологические варианты течения беременности (многоводие, многоплодие, крупный плод) [7].

Таким образом, проблема лечения и профилактики инфекций мочевых путей является не только общемедицинской, но и социальной.

Под термином ИМП понимают инфекцию, которая присутствует в мочевых путях (ИМВП), но при этом нет прямого поражения почек. Это понятие объединяет все инфекционно-воспалительные заболевания органов мочевыделительной системы. Термин «бактериурия» указывает, что бактерии не только присутствуют в мочевых путях, но и активно размножаются [2, 4].

Неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей считают заболевания, при которых у пациентов отсутствуют структурные или функциональные нарушения мочевыделительной системы и нет тяжелой сопутствующей патологии.

Под бессимптомной бактериурией (ББ) понимают наличие двух последовательных (с промежутком 24 часа) положи-

тельных результатов бактериологического исследования мочи (> 100000 КОЕ/мл) у женщин, при которых был выявлен один и тот же штамм возбудителя ИМП при отсутствии клинических проявлений заболевания [2, 4].

Определение и лечение ББ наиболее важно у беременных женщин, так как уменьшает риск развития пиелонефрита [4, 6, 7].

Частота встречаемости ББ у беременных женщин в популяции составляет около 6%, связана она с нахождением патогенных микроорганизмов в перитуретральной области еще до предстоящей беременности. Этот фактор представляет риск развития пиелонефрита в период беременности, может приводить к преждевременным родам, анемии у женщины, способствовать развитию преэклампсии [1, 7].

Выделяют факторы риска развития пиелонефрита во время беременности, к которым относят ББ, не диагностированную до наступления беременности, врожденные пороки развития почек и мочевыводящих путей, рефлюксы, хронические заболевания почек.

К наиболее частым возбудителям неосложненной ИМВП относят уропатоген-

Критерии диагностики инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин в зависимости от лабораторных данных			Таблица
Диагноз	Клинические проявления	Лабораторные данные	
Бессимптомная бактериурия у беременных	Клинические проявления заболевания отсутствуют	> 10 лейкоцитов (л)/мм ³ > 10 ⁵ КОЕ/мл в двух анализах, собранных через 24 часа	
Острая неосложненная ИМВП, острый неосложненный цистит у беременных	Дизурия, неотложные, частые позывы к мочеиспусканию, боль в надлобковой области. Симптоматика болезни отсутствовала в течение одного месяца, предшествовавшего развитию заболевания	> 10 (л)/мм ³ > 10 ³ КОЕ/мл	
Острый неосложненный пиелонефрит у беременных	Лихорадка с ознобом, болевой синдром в подреберьях, в боку	> 10 (л)/мм ³ > 10 ⁴ КОЕ/мл	

ную *Escherichia coli*, выявляющуюся у 85% пациентов; реже встречаются такие возбудители, как *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. и прочие представители семейства *Enterobacteriaceae* [2–5]. В таблице представлены основные критерии диагностики ИМВП у беременных.

Острый пиелонефрит у беременных характеризуется, как правило, внезапным началом, с высокой температурой тела с ознобом, интоксикацией, болями в поясничной области или подреберьях на стороне поражения. При отсутствии эффекта от проводимой терапии необходимо исключать осложненное течение пиелонефрита — гнойные формы заболевания (апостематозный пиелонефрит, карбункул почки, паранефрит).

Кроме того, пиелонефрит у беременных может протекать со стертой клинической симптоматикой, что может затруднить диагностику заболевания [3, 7].

Лечение неосложненных ИМВП у беременных, выбор антибактериального препарата имеют большое значение не только для здоровья матери, но и плода [1].

У беременных женщин, независимо от срока, ББ подлежит обязательному лечению [2, 6] антибактериальными препаратами.

Средства выбора при ББ:

- Фосфомицина трометамол внутрь 3,0 г однократно или
- Нитрофурантоин внутрь 0,1 г 2 раза в сутки — 7 дней.

Альтернативная терапия:

- Цефтибутен внутрь 0,4 г 1 раз в сутки 3–7 дней, или
- Цефиксим внутрь 0, 4 г 1 раз в сутки 5–7 дней, или
- Амоксициллин/клавуланат внутрь 0, 625 г 3 раза в сутки 3–7 дней.

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

лечения — 7 дней, начиная со II триместра беременности.

Схемы лечения острого цистита у беременных:

- Фосфомицина трометамол внутрь 3,0 г однократно, или
- Цефиксим внутрь 0, 4 г 1 раз в сутки — 7 дней, или
- Цефтибутен внутрь 0,4 г 1 раз в сутки — 7 дней, или
- Нитрофурантоин внутрь 0,1 г 2 раза в сутки — 7 дней, или
- Цефуроксим внутрь 0,25–0,5 г 2 раза в сутки — 7 дней, или
- Амоксициллин/клавуланат внутрь 0,625 г 3 раза в сутки — 7 дней.

При лечении острого пиелонефрита беременных при наличии значительного расширения верхних мочевых путей рекомендуется установка мочеточникового самоудерживающего катетера (стента) либо чрезкожная пункционная нефростомия [2, 5, 6]. При остром пиелонефрите беременных рекомендуемая длительность антибиотикотерапии составляет 14 дней:

Средства выбора при остром пиелонефрите беременных:

- Цефтибутен внутрь 0,4 г 1 раз в сутки, или
- Цефиксим внутрь 0, 4 г 1 раз в сутки, или
- Цефтриаксон в/в или в/м 1,0 г 1 раз в сутки, или
- Азтреонам 2,0 в/в 3 раза в сутки.

Альтернативная терапия:

- Эртапенем в/в, в/м 1,0 г 1 раз в сутки, или
- Меропенем в/в 1,0 г 3 раза в сутки, или
- Пиперацillin/тазобактам в/в 4,5 г 4 раза в сутки.

Оценивается эффективность лечения по клиническим и лабораторным изменениям. У беременных бактериологическое исследование мочи рекомендуется проводить через 1–4 недели после лечения и 1 раз перед родами.

Такие группы антибактериальных препаратов, как фторхинолоны, не рекомендуют использовать при беременности, так как они вызывают нарушения в синтезе хрящевой ткани плода. В первой половине беременности не должны использоваться тетрациклины, триметоприм, а в третьем — нитрофурантоин [1].

Из фитопрепаратов эффективно и безопасно применение Канефрона Н. В его состав входят трава золототысячника, корень любистока и листья розмарина. Канефрон Н обладает противовоспалительным, спазмолитическим, мочегонным и нефропротективными действиями. Его назначают по 2 драже 3 раза в день либо по 50 капель 3 раза в день. После купирования проявлений ИМВП рекомендуется продолжить прием Канефрона Н с целью профилактики до 1 месяца, возможно его непрерывное применение до трех месяцев [2, 6].

С профилактической целью ИМВП возможно использование продуктов клюквы (биодобавка Монурель), растительных уросептиков фитотизин (по 1 чайной ложке 3–4 раза в день — 2–6 недель), использование пробиотиков (вагинальные аппликации препаратов, содержащих лактобактерии, по 1–2 раза в неделю).

В целом прогноз лечения неосложненной ИМВП у беременных является благоприятным.

Учитывая особенности течения неосложненной ИМВП у беременных, знание современных особенностей возбудителей заболевания, подходов к диагностике и лечению имеет большое значение не только для нефрологов и терапевтов, но и для врачей других специальностей. ■

Литература

1. Мухин Н. А., Козловская Л. В., Шилов Е. М., ред. Рациональная фармакотерапия в нефрологии. Руководство для практикующих врачей. М.: Литтера. 2006. 896 с.
2. Перепанова Т. С., Козлов Р. С., Руднов В. А., Синякова Л. А. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015. 72 с.
3. Шилов Е. М., ред. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 688 с.
4. Cormican M., Murphy A. W., Vellinga A. A. Interpreting asymptomatic bacteriuria // BMJ. 2011. 343: d4780. DOI: 10.1136.—bmj.d4780.
5. Guidelines on urological, European Association of urology, 2015. 88 p.
6. Kunin C. M. Urinary tract infections: Detection, prevention, and management. 5 th ed. Williams & Wilkins. 1997. 34 p.
7. Zinner S. H. Management of urinary tract infections in pregnancy: A review with comments on single therapy. Chemotherapy 36 (suppl 1). 1990. P. 50–52.

Применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга при трансплантации почки

М. Ш. Хубутия*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Н. В. Боровкова*, доктор медицинских наук

О. Н. Ржевская**, доктор медицинских наук, профессор

А. В. Пинчук*, кандидат медицинских наук

Д. А. Васильченков**, ¹

* ГБУЗ НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва

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

Резюме. Несмотря на достижения иммуносупрессивной терапии пациентов с пересаженными органами, сроки функционирования трансплантатов не удается увеличить на протяжении нескольких десятилетий. В качестве средства, способного изменить данную ситуацию, рассматриваются мультипотентные мезенхимальные (стромальные) клетки костного мозга (ММСК КМ). В данной публикации представлен анализ экспериментального и клинического опыта использования ММСК при трансплантации почки.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костного мозга, пересадка почки, толерантность, иммуносупрессия.

Use of marrow multipotent mesenchymal (stromal) cells in renal transplantation

M. Sh. Khubutia, N. V. Borovkova, O. N. Rzhevskaya, A. V. Pinchuk, D. A. Vasilchenkov

Abstract. Despite the achievements of immunosuppressive therapy in patients after renal transplantation, duration of graft survival remains unchanged during last few decades. Marrow multipotent mesenchymal (stromal) stem cells (BM MMSC) is a potential tool to influence this situation. Actual experience and gaps in BM MSC data have been analyzed in current publication.

Keywords: marrow multipotent mesenchymal stem cells, renal transplantation, tolerance, immunosuppression.

Численность больных, страдающих хронической болезнью почек, неуклонно растет в течение последних десятилетий, причем ключевыми факторами ухудшения эпидемиологической ситуации стали, наряду с традиционными заболеваниями почек, увеличивающаяся распространенность сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, а также увеличение средней продолжительности жизни в человеческой популяции [1]. Общеизвестно, что трансплантация почки является наиболее эффективным методом лечения терминальной стадии хронической почечной недостаточности. Ежегодно в мире выполняет-

ся порядка 80 тысяч пересадок почки. Тем не менее такой объем оперативных вмешательств далеко не в полной мере удовлетворяет потребность системы здравоохранения в данной процедуре, так как только 25% пациентов, находящихся в листах ожидания, из-за существующего во всем мире дефицита донорских органов становятся реципиентами почечных трансплантатов [2].

Наряду с нехваткой донорского материала, серьезным вызовом для трансплантологии является и тот факт, что, несмотря на все достижения иммуносупрессивной терапии (ИСТ), увеличить сроки функционирования трансплантированных органов и сроки жизни реципиентов не удается на протяжении последних двух десятилетий [3]. Полагают, что это обусловлено токсическим действием на трансплантат длительного при-

менения иммуносупрессивных препаратов и развитием опасных осложнений в организме [4]. В стремлении создать условия для бескризового течения послеоперационного периода, выработки трансплантационной толерантности, снижения необходимости использования иммуносупрессивных препаратов и частоты развития инфекционных осложнений, а также для улучшения качества жизни реципиентов как в раннем, так и отдаленном послеоперационном периоде внимание исследователей было обращено на стромальные клетки костного мозга (СК КМ) и прежде всего на мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК), применение которых, по данным литературы, оказывает позитивное влияние на течение послеоперационного периода при трансплантации [5].

¹ Контактная информация:
wrestler931@yandex.ru

Негемопозитические мезенхимальные стромальные прогениторные клетки костного мозга (ММСК КМ) стали известны ученым в шестидесятые годы двадцатого столетия, когда впервые были описаны их свойства, в том числе выдающаяся способность размножаться *in vitro* с сохранением стволовых свойств [6]. Тем не менее значительную часть прошедшего века в наибольшем фокусе внимания клеточных биологов находились гемопозитические стволовые клетки КМ, что привело к важным открытиям в области физиологии данной популяции клеток, а также подготовило почву для успешного внедрения их трансплантации для лечения некоторых тяжелейших патологий, в частности реакции «трансплантат против хозяина» [7, 8].

Отличительным свойством ММСК КМ признана их способность дифференцироваться в клетки мезодермальных тканей, такие как адипоциты, хондроциты и остециты [9, 10]. В 2004 г. в пилотном исследовании впервые была продемонстрирована возможность выработки толерантности культивированными ММСК у пациента с развившейся реакцией «трансплантат против хозяина» [11]. С этого момента именно КМ стали рассматривать как первоочередной источник для получения ММСК в терапевтических целях. В то же время стали появляться работы, демонстрирующие возможность извлечения данных клеток и из других источников, таких как жировая ткань, амниотическая жидкость, плацента, ткани зуба, пуповина и др., что доказало широкую распространенность ММСК в тканях организма [5].

В процессе изучения свойств ММСК было обнаружено, что они не имеют специфических маркеров, и поэтому Международное сообщество клеточной терапии (International Society for Cellular Therapy, ISCT) определило минимальный перечень критериев для их идентификации: ММСК должны экспрессировать CD29, CD44, CD73, CD90 и CD105; маркеры CD34, CD14 и CD45 в ММСК не экспрессируются, и это отличает ММСК КМ от гемопозитических стволовых клеток КМ. Дополнительными критериями для идентификации ММСК признаны их способность к самообновлению без созревания и сохранение потенциала к остеогенной, хондрогенной и адипогенной дифференцировке [9].

В последнее десятилетие ММСК привлекли к себе внимание транспланто-

гов как высокопотенциальное средство для терапии пациентов, перенесших пересадку солидных органов, в силу двух обстоятельств: ММСК оказывают модулирующее влияние на системы врожденного и приобретенного иммунитета, а также способны индуцировать усиление процессов регенерации трансплантата путем секреции проангиогенных и антифибротических факторов [12]. На сегодняшний день в мире уже накоплен некоторый опыт применения ММСК, который демонстрирует способность этих клеток не только ингибировать процесс отторжения и увеличивать срок жизни трансплантата, но и при определенных обстоятельствах индуцировать негативные последствия [13–15].

Цель настоящей работы — проанализировать имеющийся в мире опыт применения ММСК при трансплантации почки в эксперименте и клинике для выявления условий их благоприятного использования и минимизации неблагоприятных воздействий на трансплантат и организм реципиента.

Изучение целесообразности применения ММСК при трансплантации органов на доклиническом этапе

Как описывалось ранее, ММСК принимают участие в большом количестве протекающих в организме физиологических процессов, в том числе модуляции иммунного ответа и восстановления поврежденных тканей. В настоящее время научным сообществом принимается множество разнообразных механизмов влияния на иммунный ответ, среди них в наибольшей степени изученным и важным для трансплантологии является иммуномодулирующий потенциал ММСК.

Иммуногенность и иммуномодулирующие свойства при взаимодействии с клетками (механизмами) врожденного и адаптивного иммунитета

Способность ММСК ускользать от иммунного ответа организма реципиента является одной из ключевых особенностей, определяющих интерес к ним как потенциальному агенту влияния на иммунную систему. Низкая иммуногенность данной популяции клеток связана с отсутствием у них антигенов МНС II и костимуляционных молекул CD40, CD80 и CD86 [16].

Говоря о влиянии ММСК на систему врожденного иммунитета, следует отметить, что оно распространяется практически на всех ее участников

в той или иной степени. Так, активация системы комплемента в присутствии ММСК подавляется как за счет присутствия на их поверхности молекул CD46, CD45 и в особенности CD59, так и путем продукции фактора H, который ингибирует конвертацию факторов C3 и C5 в их активные формы [17]. В то же время ММСК имеют рецепторы к C3a и C5a, связывание с которыми повышает их устойчивость к факторам оксидативного стресса и опосредует их миграцию в очаг воспаления [18].

Влияние ММСК на нейтрофилы в настоящее время остается в меньшей степени изученным. Тем не менее известно, что ММСК препятствуют их апоптозу и опосредуют усиление их ответа на бактериальные агенты [19]. Также стало известно, что мишенями ММСК могут быть и такие участники иммунного ответа, как натуральные киллеры (NK-клетки). ММСК снижают дифференцировку их предшественников, а также продукцию ими интерферона γ [20]. В дополнение к этому, взаимодействуя с уже активированными NK-клетками, ММСК снижают их цитотоксичность, продукцию цитокинов, высвобождение гранзимы В и экспрессию активирующих рецепторов на их поверхности (NKp30, NKp44, NKG2D) [21, 23].

Дендритные клетки, как было продемонстрировано в эксперименте, в присутствии ММСК теряют способность возвращаться в лимфатические узлы и представлять антигены Т-лимфоцитам [24]. Также известно, что ММСК способны ингибировать образование дендритных клеток из моноцитов и CD34+ прекурсорных клеток, с одной стороны, и их активацию через секрецию простагландина E2 (ПГЕ2) и интерлейкина-6 (ИЛ-6), с другой стороны [20, 21]. Более того, в ответ на присутствие ММСК на поверхности дендритных клеток снижается экспрессия рецепторов, свидетельствующих об их созревании [25].

По данным литературы, влияние ММСК распространяется и на макрофаги. Результатом взаимодействия данных клеток становится смещение баланса между популяциями макрофагов M1 и M2 в сторону фенотипа, способствующего ограничению воспалительного иммунного ответа и стимуляции репаративных процессов [26].

Не менее существенное влияние ММСК оказывают и на участники системы приобретенного иммунитета. В одной из первых эксперимен-

тальных работ, выполненных группой итальянских иммунологов, было показано, что ММСК существенно подавляют пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, влияя на них как путем межклеточных взаимодействий, так и за счет неспецифических митогенных стимулов, не вызывая апоптоза эффекторных клеток. Авторы показали *in vitro*, что пролиферация Т-клеток, активированных разными факторами, значительно и дозозависимо снижается при добавлении ММСК в культуру Т-клеток [27]. Позднее в других исследованиях, изучавших свойства ММСК, данные выводы были экстраполированы и на их предшественники — мононуклеарные клетки. Блокировка пролиферативного потенциала Т-клеток, как полагают исследователи, происходит за счет блокировки клеточного цикла на фазах G0/G1 [28–30].

Хорошо известно то, что вырабатываемые мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками иммунологически активные молекулы, такие как индоламин-2,3-диоксигеназа, ПГЕ2 и трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), воздействуют на Т-клетки, ингибируя их пролиферацию, при помощи различных механизмов [31]. Более того, было показано, что ММСК способны ингибировать активность различных субпопуляций Т-хелперов лимфоцитов (не только Th1, но и Th17) [32]. Дополнительное снижение иммунного ответа при использовании ММСК достигается за счет индукции образования Т-регуляторных клеток (Treg) [33].

Менее изученным остается влияние ММСК на В-клетки. Известно, что в присутствии ММСК ингибируется их дифференцировка, однако не понятно, является ли это результатом прямого или опосредованного воздействия [34]. Недавно полученные результаты указывают также на способность ММСК стимулировать и регуляторную активность В-клеток [35]. Они напрямую подавляют дифференцировку лимфобластов в эффекторные В-клетки. Кроме того, в присутствии Т-клеток ММСК опосредованно способствуют увеличению популяции регуляторных В-клеток, продуцирующих ИЛ-10, которые обладают противовоспалительной активностью [36].

Репаративный потенциал ММСК был также продемонстрирован в ряде доклинических работ, выполненных исследователями из разных центров. В настоящее время известно, что

они проникают в очаги поврежденных тканей, где участвуют в их восстановлении. Изначально существовало мнение, что основной вклад в восстановление поврежденных тканей ММСК вносят за счет собственной трансдифференцировки и замещения погибших клеток. В более поздних работах было показано, что в дополнение к этому данная популяция клеток вырабатывает большие количества биологически активных молекул, таких как цитокины, антиоксиданты, проангиогенные вещества и трофические факторы, способные влиять на восстановительные процессы путем ограничения стрессового ответа, апоптоза, а также модуляции активности иммунных клеток реципиента [37–40].

Дополнительно были получены сведения о реализации проангиогенного потенциала ММСК. Ключевую роль, как показал ряд экспериментальных работ, в этом процессе играет фактор роста эндотелия сосудов, выработка которого контролируется ИЛ-8 и регулируется внутриклеточным сигнальным путем PI3 k-Akt [41, 42].

Способность ММСК индуцировать выработку трансплантационной толерантности

К настоящему времени выполнен ряд работ на экспериментальных моделях, изучавших эффекты ММСК при трансплантации солидных органов. В своем большинстве они концентрировали внимание на способности увеличивать сроки функционирования трансплантата и снижать интенсивность отторжения. В отдельных работах авторами предпринимались попытки выявить субстрат, за счет которого ММСК реализуют свой потенциал в организме реципиента. Эти исследования показали, что ММСК способны ослаблять реакцию отторжения пересаженного органа как путем снижения и соотношения провоспалительных Th-клеток, так и путем увеличения популяции Т-регуляторных клеток. Такие работы выполнялись на моделях отторжения пересаженного сердца, кожного лоскута и почки [43–46]. В 2010 г. в исследовании итальянской группы ученых была наглядно продемонстрирована возможность улучшения функции почечного трансплантата и уменьшения повреждения канальцевого аппарата [47].

Среди многочисленных задач, решавшихся в экспериментальных работах, главное внимание было обращено на выявление оптимального

времени введения ММСК реципиенту для модуляции иммунного ответа и выявления взаимосвязи этого фактора и возникновения противо-/провоспалительных эффектов. Было выявлено, что инфузии аутологичных клеток, проводимые до операции, являются более эффективными в отношении увеличения срока функционирования трансплантата [48]. Клетки, введенные до трансплантации органа, преимущественно локализовались в лимфоидных органах, где оказывали положительное влияние на увеличение популяции Т-регуляторных клеток. В противоположность этому при введении ММСК после операции они локализовались преимущественно в трансплантате, где стимулировали миграцию нейтрофилов и накопление С3-комплемента с развитием дисфункции органа. Данные факты во многом стали подтверждением гипотезы о том, что ММСК изменяют соотношение между регуляторными и эффекторными клетками в сторону первых. В дополнение к этому Ge и др. показали, что именно Т-регуляторные клетки (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) являются необходимым элементом индукции трансплантационной толерантности при трансплантации почки, причем увеличение популяции Т-регуляторных клеток происходит под действием выработки индоламин-2,3-диоксигеназы [49]. Дополнительно в работе отечественных ученых было продемонстрировано, что малые дозы ММСК КМ (0,2–0,5 × 10⁶ клеток на кг) при однократном применении способны оказать защитное десенсибилизирующее воздействие на ткань пересаженной почки, находящейся в состоянии децентрализации, и пролонгировать сроки нормального функционирования без признаков выраженной деструкции, тогда как при тех же условиях высокие дозы аутологичных ММСК КМ приводят к ускоренному развитию симптомов хронической трансплантационной нефропатии [50].

Приведенные выше доклинические данные о позитивных эффектах ММСК вселяют в исследователей большие надежды на возможность экстраполяции результатов, полученных в эксперименте, на людей с трансплантированными органами. Однако включение ММСК в стандарты лечения реципиентов осложняется рядом факторов, учет которых невозможен в экспериментальных работах, среди них существенное изменение иммунного

статуса реципиентов под воздействием приема иммуносупрессивной терапии (ИСТ) и различие воспалительных реакций у животных и людей [51].

Опыт применения ММСК в клинической практике

С момента начала накопления знаний о природе и физиологии ММСК КМ наука неуклонно стремилась к тому, чтобы внедрить их в протоколы лечения различных заболеваний. К настоящему времени опубликованы результаты ряда работ об успешном применении ММСК при таких хронических воспалительных заболеваниях, как болезнь Крона, неспецифический язвенный колит [52, 53] и сахарный диабет [54], а также реакции «трансплантат против хозяина», возникшей после аллотрансплантации костного мозга [55]. Более того, регуляторные органы Европы и Северной Америки уже одобрили препараты на основе ММСК КМ для применения при ряде заболеваний (реакция «трансплантат против хозяина», неспецифический язвенный колит) [56, 57].

Благоприятное влияние ММСК на функцию трансплантата

К настоящему времени завершено несколько исследований по применению ММСК КМ у пациентов, перенесших аллотрансплантацию почки [58, 59]. Еще несколько исследований проводятся с целью выработки толерантности в организме реципиента и улучшения выживаемости трансплантата, минимизировав иммуносупрессивную терапию [59, 60].

Пилотным клиническим исследованием безопасности и целесообразности терапии реципиента аутологичными ММСК при трансплантации почки стала работа, выполненная Perico и др. [58]. Двум пациентам на седьмые сутки после операции были проведены внутривенные инфузии клеток (дозы $1,7 \times 10^6$ и $2,0 \times 10^6$ клеток/кг массы тела). Дополнительно в качестве индукционной ИСТ был использован базиликсимаб (20 мг внутривенно перед и на четвертые сутки после операции). У обоих пациентов в результатах лабораторных исследований в периферической крови наблюдалось увеличение популяции регуляторных Т-клеток (CD4+CD25+FoxP3+CD127-) и снижение числа провоспалительных Т-клеток (CD8+CD45RO+). Несмотря на наличие лабораторных признаков повышения толерогенного статуса, у обоих пациентов наблюдалась тран-

зиторная острая почечная недостаточность. Позднее авторы предположили, что привлечение ММСК в пересаженный орган и усиление его повреждения было вызвано тем, что сразу после введения клетки попадали в воспалительную среду организма, которая в раннем послеоперационном периоде была следствием ишемического и реперфузионного повреждения трансплантата [61].

Дополнительным фактом, подтверждающим нецелесообразность введения ММСК в воспалительную среду, которая снижает терапевтический потенциал этих клеток, стали результаты исследования, выполненного при трансплантации почки этой же группой ученых несколько позднее [62]. Двоим пациентам, получавшим в качестве индукционной ИСТ кроличий антиtimoцитарный глобулин (6 дней, начиная с предоперационных суток), инфузия ММСК была проведена за сутки до трансплантации. Ни у одного из этих пациентов в послеоперационном периоде не отмечалась дисфункция нефротрансплантата. Как показал мониторинг иммунного статуса, у этих пациентов было также отмечено увеличение числа регуляторных и снижение провоспалительных Т-клеток. Оба пациента имели удовлетворительную функцию нефротрансплантата спустя год после операции, даже несмотря на отмечавшийся у одного из них (на 17-е сутки) эпизод острого отторжения.

В одном из наиболее крупных, завершившихся к сегодняшнему дню исследований, включавшем 159 пациентов, перенесших родственную трансплантацию почки, была предпринята попытка уменьшить количество получаемой ИСТ на фоне терапии ММСК [63]. Реципиенты были разделены на три группы, первая из которых получала инъекции аутологичных ММСК ($1-2 \times 10^6$ клеток/кг) на 0-й и 14-й день после операции наряду со стандартной терапией ингибитором кальциневрина. Вторая группа получала ММСК в том же режиме, но в комбинации со сниженной на 20% дозой ингибитора кальциневрина. В качестве контроля были использованы результаты наблюдения за пациентами, получавшими индукционную терапию базиликсимабом и ингибиторы кальциневрина в стандартных дозах без ММСК КМ. Дополнительно реципиенты из всех групп получали терапию глюкокортикостероидами (ГКС) и микофенолата мофетилем в качестве поддерживающей иммуносупрессии.

У пациентов первой и второй групп, получавших лечение с применением аутологичных ММСК, было отмечено достоверно более быстрое восстановление функции трансплантата, меньшее число случаев острого отторжения к 6-му месяцу, подтвержденных биопсией. В течение первого года после операции у них было отмечено существенное снижение частоты возникновения оппортунистических инфекций по сравнению с контролем. Помимо применения ММСК, возможным объяснением снижения инфекционных осложнений может быть и то, что большинство пациентов в данном исследовании имели отрицательный серологический статус в отношении цитомегаловирусной инфекции. К сожалению, протоколом данного исследования не предусматривался иммунологический мониторинг, в связи с чем трудно судить о том, каким образом были реализованы описанные положительные эффекты.

В 2015 г. группой ученых из Индии на четырех пациентах было показано, что внутривенное введение аутологичных ММСК пациентам после пересадки почки оказывает положительное влияние на выработку толерогенного статуса. В данной работе ММСК ($0,2-0,3 \times 10^6$ клеток/кг первым двум пациентам и $2,1-2,8$ третьему и четвертому пациенту) вводились реципиентам за сутки до и спустя 30 дней после операции. В качестве основной ИСТ терапии пациенты получали такролимус, микофенолата мофетил и ГКС. В качестве дополнительной индукционной терапии вводился кроличий антиtimoцитарный глобулин (в течение 3 дней, начиная с предоперационных суток). У всех пациентов из основной группы отмечалась удовлетворительная функция трансплантата и отсутствие гистологических отклонений в биоптатах, взятых через 1 и 3 месяца после операции. По сравнению с группой контроля у пациентов, дополнительно получавших терапию ММСК, был отмечен достоверно более высокий уровень Т-регуляторных клеток. Другим интересным наблюдением исследователей стало то, что у пациентов основной группы также увеличивалось число CD4 Т-клеток, однако увеличение данной популяции не сопровождалось увеличением их пролиферативного потенциала и не было пропорционально увеличению числа регуляторных клеток, то есть клинически был под-

твержден эффект иммуномодуляции и развития трансплантационной толерантности [64].

Альтернативные варианты применения аутологичных ММСК были изучены группой ученых из Нидерландов. В рамках своего исследования они предложили использовать терапию ММСК ($1-2 \times 10^6$ клеток/кг) в тот момент, когда у пациента, по результатам биопсии, обнаруживалось субклиническое отторжение (через 4 недели после операции) или признаки интерстициального фиброза и тубулярной атрофии (через 6 месяцев после операции). Такие больные получали по две инфузии аутологичных ММСК с перерывом в неделю. Важно отметить, что в данном исследовании режим приема ИСТ оставался неизменным на всем протяжении наблюдения. Данная работа показала, что применение ММСК в комбинации с трехкомпонентной схемой ИСТ (микофенолата мофетил, ГКС и препарат, имеющий в своем составе циклоспорин А) смягчает острое отторжение в течение 24 недель после инфузии. Более того, у всех пациентов, получивших инфузии ММСК, было отмечено существенное снижение пролиферации мононуклеарных клеток в периферической крови [59].

Продолжением данной работы стало другое, незавершенное в настоящее время, исследование. В новой работе 70 реципиентов с трансплантированными почками, получающих индукцию алемтузумабом и терапию стероидами, такролимусом и эверолимусом, рандомизировали на две группы, одна из которых получает двукратные инфузии ММСК в дозе $1-2 \times 10^6$ клеток/кг и исключение из схемы терапии такролимуса, а другая продолжает стандартное лечение, снизив на 50% дозу такролимуса. В качестве конечной точки исследования определено гистологическое снижение фиброза к 24-й неделе наблюдения. Данное исследование позволит проверить гипотезу, согласно которой при использовании ММСК возможно уменьшить объем ИСТ [60].

Дозирование и способы введения ММСК

До настоящего времени в завершенных опубликованных работах дозы и кратность введения ММСК определялись эмпирически. Однако, для широкомасштабного внедрения данного метода терапии в клиническую практику, понимание оптимальной дозы и схемы использования ММСК является определяющим. В исследованиях по применению ММСК при трансплантации почки использова-

лись дозы $0,5 \times 10^6 - 5 \times 10^6$ клеток на кг, в то же время для лечения других нозологий, в том числе реакций «трансплантат против хозяина», допускалось применение более высоких доз (до 9×10^6) [65, 66]. Внутривенный метод введения клеток показал себя достаточно эффективным и безопасным для пациента, в том числе и при трансплантации почки. Дополнительно была продемонстрирована возможность введения клеток непосредственно в трансплантат или под его капсулу, что способствовало большей локализации клеток в трансплантате и предотвращало их задержку в легких [67].

Взаимодействие ММСК с препаратами ИСТ

Немаловажным вопросом, возникающим при обсуждении клинического потенциала данного метода терапии, является взаимодействие ММСК с иммуносупрессивной терапией. Недостаточная изученность данного метода лечения в настоящее время не позволяет проводить исследования на пациентах, полностью исключив ИСТ. В связи с этим важно понимать, каким образом будет влиять применение данных средств на процесс отторжения трансплантата. Завершенные работы позволяют в значительной мере раскрыть потенциал данных взаимодействий. Так, Вигон и др. на смешанной культуре лимфоцитов продемонстрировали усиление иммуномодулирующего эффекта ММСК в присутствии циклоспорина А, такролимуса, ингибитора mTOR и отсутствие влияния на добавление в среду дексаметазона [68]. В дополнение к этим данным другой группой ученых было показано, что преинкубация ММСК с ингибиторами кальциневрина повышает их иммунорегуляторный потенциал в отношении пролиферативной активности мононуклеаров периферической крови [69]. С другой стороны, помимо позитивного влияния терапии ММСК на различные субпопуляции Т-лимфоцитов, усиление активности Т-регуляторных клеток также оказывает свое влияние на конечные результаты терапии [70]. При изучении взаимодействий ИСТ с ММСК в ряде работ на животных также было показано увеличение срока жизни трансплантата при совместном использовании ММСК как с микофенолата мофетилем, так и с ингибиторами mTOR [71, 72].

Безопасность применения ММСК

На начальных этапах внедрения каких-либо средств терапии одним

из первых встает вопрос безопасности их применения. В независимости от того, какой тип ИСТ применяется, все пациенты после аллотрансплантации почки имеют повышенный риск возникновения оппортунистических инфекций и злокачественных новообразований [73, 74]. Дополнительно возникающими рисками при использовании ММСК являются такие осложнения, как токсичность вводимых клеток и их иммуногенность [75]. К настоящему времени в клинических исследованиях не было отмечено ни одного случая непосредственного токсического эффекта ММСК и возникновения злокачественных новообразований. Однако все завершённые исследования не имели большого периода наблюдения для детальной оценки частоты отдаленных осложнений. Говоря о частоте оппортунистических инфекций, следует отметить, что в настоящее время имеются противоречивые данные о влиянии ММСК на риск их возникновения [59, 63]. Так, в исследовании Тап и др. было показано значительное снижение частоты инфекционных осложнений. Другие авторы сообщают о возможном увеличении числа таких осложнений, связанных с введением аутологичных ММСК. Опыт применения ММСК при других патологиях, таких как реакция «трансплантат против хозяина» после аллотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга, также говорит о тенденции к увеличению числа инфекционных осложнений [76–78]. Все эти наблюдения подчеркивают необходимость тщательного мониторингирования возникающих нежелательных реакций и требуют разработки соответствующих протоколов безопасной терапии пациентов после введения ММСК.

Заключение

Описанные данные наглядно демонстрируют пройденный за кратчайший срок эволюционный путь внедрения использования ММСК у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Достигнутые результаты позволяют говорить об их высоком терапевтическом потенциале. Путь клинических испытаний, на который встал данный вид терапии, неминуемо должен прийти к проведению крупных многоцентровых исследований с твердыми конечными точками, такими как выживаемость трансплантата, смертность пациентов, частота эпизодов острых отторжений. Немаловажной

будет являться и длительность периода, на протяжении которого будут отслеживаться данные результаты, так как имеющиеся в настоящее время препараты ИСТ уже накопили продолжительный позитивный опыт применения.

В ближайшей перспективе, с точки зрения практического внедрения, важным будет выявить влияние различных режимов дозирования и времени введения на процесс отторжения пересаженного органа, а также долгосрочно оценить влияние добавления терапии ММСК на качество жизни реципиентов. Именно эти аспекты применения данного метода клеточной терапии вызывают наибольшее число вопросов. ■

Литература

1. Liyanage T. et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review // *The Lancet*. 2015. T. 385. № 9981. С. 1975–1982.
2. Webster A. C. et al. Chronic kidney disease // *The Lancet*. 2017. T. 389. № 10075. С. 1238–1252.
3. Гоме С. В. Иммуносупрессия при трансплантации солидных органов. Тверь: Триада. 2011. Т. 472.
4. Bamoulid J. et al. The need for minimization strategies: current problems of immunosuppression // *Transplant International*. 2015. T. 28. № 8. С. 891–900.
5. Casiraghi F., Perico N., Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells for tolerance induction in organ transplantation // *Human immunology*. 2017.
6. Friedenstein A. J., Chailakhjan R. K., Lalykina K. S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells // *Cell Proliferation*. 1970. T. 3. № 4. С. 393–403.
7. Orkin S. H., Zon L. I. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology // *Cell*. 2008. T. 132. № 4. С. 631–644.
8. Appelbaum F. R. Hematopoietic-cell transplantation at 50 // *New England Journal of Medicine*. 2007. T. 357. № 15. С. 1472–1475.
9. Dominici M. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement // *Cytotherapy*. 2006. T. 8. № 4. С. 315–317.
10. Friedenstein A. J., Piatetzky-Shapiro I. I., Petrakova K. V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells // *Development*. 1966. T. 16. № 3. С. 381–390.
11. Le Blanc K. et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells // *The Lancet*. 2004. T. 363. № 9419. С. 1439–1441.
12. Casiraghi F., Perico N., Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells to promote solid organ transplantation tolerance // *Current opinion in organ transplantation*. 2013, 18 (1), 51–58. DOI: 10.1097/MOT.0b013e32835c5016.
13. Casiraghi F., Perico N., Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells to promote solid organ transplantation tolerance // *Current opinion in organ transplantation*. 2013. T. 18. № 1. С. 51–58.
14. Zhou H. P. et al. Administration of donor-derived mesenchymal stem cells can prolong the survival of rat cardiac allograft // *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2006. T. 38. № 9. С. 3046–3051.
15. Casiraghi F. et al. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regulatory T cells // *The Journal of Immunology*. 2008. T. 181. № 6. С. 3933–3946.
16. Ryan J. M. et al. Mesenchymal stem cells avoid allogeneic rejection // *Journal of Inflammation*. 2005. T. 2. № 1. С. 8.
17. Tu Z. et al. Mesenchymal stem cells inhibit complement activation by secreting factor H // *Stem cells and development*. 2010. T. 19. № 11. С. 1803–1809.
18. Moll G. et al. Mesenchymal stromal cells engage complement and complement receptor bearing innate effector cells to modulate immune responses // *PloS one*. 2011. T. 6. № 7. С. e21703.
19. Brandau S. et al. Tissue-resident mesenchymal stem cells attract peripheral blood neutrophils and enhance their inflammatory activity in response to microbial challenge // *Journal of leukocyte Biology*. 2010. T. 88. № 5. С. 1005–1015.
20. Jiang X. X. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells // *Blood*. 2005. T. 105. № 10. С. 4120–4126.
21. Nauta A. J. et al. Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34+ derived and monocyte-derived dendritic cells // *The Journal of Immunology*. 2006. T. 177. № 4. С. 2080–2087.
22. Spaggiari G. M. et al. Mesenchymal stem cell-natural killer cell interactions: evidence that activated NK cells are capable of killing MSCs, whereas MSCs can inhibit IL-2-induced NK-cell proliferation // *Blood*. 2006. T. 107. № 4. С. 1484–1490.
23. Spaggiari G. M. et al. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2, 3-dioxygenase and prostaglandin E2 // *Blood*. 2008. T. 111. № 3. С. 1327–1333.
24. Chiesa S. et al. Mesenchymal stem cells impair in vivo T-cell priming by dendritic cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. T. 108. № 42. С. 17384–17389.
25. Du Rocher B. et al. Mesenchymal stromal cells impair the differentiation of CD14++ CD16– CD64+ classical monocytes into CD14++ CD16+ CD64++ activate monocytes // *Cytotherapy*. 2012. T. 14. № 1. С. 12–25.
26. Kim J., Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: A novel type of alternatively activated macrophages // *Experimental hematology*. 2009. T. 37. № 12. С. 1445–1453.
27. Di Nicola M. et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli // *Blood*. 2002. T. 99. № 10. С. 3838–3843.
28. Williams T. T. et al. Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation // *Transplantation*. 2003. T. 75. № 3. С. 389–397.
29. Le Blanc K. et al. Mesenchymal stem cells inhibit and stimulate mixed lymphocyte cultures and mitogenic responses independently of the major histocompatibility complex // *Scandinavian journal of immunology*. 2003. T. 57. № 1. С. 11–20.
30. Glennie S. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells // *Blood*. 2005. T. 105. № 7. С. 2821–2827.
31. Duffy M. M. et al. Mesenchymal stem cell effects on T-cell effector pathways // *Stem cell research & therapy*. 2011. T. 2. № 4. С. 34.
32. Ghannam S. et al. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype // *The Journal of Immunology*. 2010. T. 185. № 1. С. 302–312.
33. English K. et al. Cell contact, prostaglandin E2 and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+ CD25 Highforkhead box P3+ regulatory T cells // *Clinical & Experimental Immunology*. 2009. T. 156. № 1. С. 149–160.
34. Tabera S. et al. The effect of mesenchymal stem cells on the viability, proliferation and differentiation of B-lymphocytes // *Haematologica*. 2008. T. 93. № 9. С. 1301–1309.
35. Peng Y. et al. Mesenchymal stromal cells infusions improve refractory chronic graft versus host disease through an increase of CD5+ regulatory B cells producing interleukin 10 // *Leukemia*. 2015. T. 29. № 3. С. 636.
36. Franquesa M. et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasmablast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells // *Stem cells*. 2015. T. 33. № 3. С. 880–891.
37. Prockop D. J. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms // *Molecular Therapy*. 2009. T. 17. № 6. С. 939–946.
38. Da Silva Meirelles L., Caplan A. I., Nardi N. B. In search of the in vivo identity of mesenchymal stem cells // *Stem cells*. 2008. T. 26. № 9. С. 2287–2299.
39. Block G. J. et al. Multipotent stromal cells are activated to reduce apoptosis in part by upregulation and secretion of stanniocalcin-1 // *Stem cells*. 2009. T. 27. № 3. С. 670–681.
40. Lee R. H. et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells

- embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6 // *Cell stem cell*. 2009. T. 5. № 1. C. 54–63.
41. Jia X. et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells ameliorate angiogenesis and renal damage via promoting PI3 k-Akt signaling pathway activation in vivo // *Cytotherapy*. 2016. T. 18. № 7. C. 838–845.
42. Hou, Yu, et al. IL-8 enhances the angiogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells by increasing vascular endothelial growth factor // *Cell biology international*. 2014; 38, 1050–1059.
43. Bartholomew A. et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo // *Experimental hematology*. 2002. T. 30. № 1. C. 42–48.
44. Zhou H. P. et al. Administration of donor-derived mesenchymal stem cells can prolong the survival of rat cardiac allograft // *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2006. T. 38. № 9. C. 3046–3051.
45. Casiraghi F. et al. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regulatory T cells // *The Journal of Immunology*. 2008. T. 181. № 6. C. 3933–3946.
46. Zhang W., Qin C., Zhou Z. M. Mesenchymal stem cells modulate immune responses combined with cyclosporine in a rat renal transplantation model // *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2007. T. 39. № 10. C. 3404–3408.
47. De Martino M. et al. Mesenchymal stem cells infusion prevents acute cellular rejection in rat kidney transplantation // *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2010. T. 42. № 4. C. 1331–1335.
48. Casiraghi F. et al. Localization of mesenchymal stromal cells dictates their immune or proinflammatory effects in kidney transplantation // *American Journal of Transplantation*. 2012. T. 12. № 9. C. 2373–2383.
49. Ge W. et al. Regulatory T-cell generation and kidney allograft tolerance induced by mesenchymal stem cells associated with indoleamine 2, 3-dioxygenase expression // *Transplantation*. 2010. T. 90. № 12. C. 1312–1320.
50. Онищенко Н. А. и др. Влияние мезенхимальных стволовых клеток костного мозга на развитие посттрансплантационных изменений в почке // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2016. T. 18. № 1. C. 45–52.
51. Seok J. et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013. T. 110. № 9. C. 3507–3512.
52. Mao F. et al. Mesenchymal stem cells and their therapeutic applications in inflammatory bowel disease // *Oncotarget*. 2017. T. 8. № 23. C. 38008.
53. Князев О. В. и др. Комбинированная клеточная антицитокиновая терапия способствует более выраженному уменьшению степеней воспаления слизистой оболочки кишки при болезни Крона // *Доказательная гастроэнтерология*. 2016. T. 7. № 1. C. 66 a–67.
54. Lu D. et al. Comparison of bone marrow mesenchymal stem cells with bone marrow-derived mononuclear cells for treatment of diabetic critical limb ischemia and foot ulcer: a double-blind, randomized, controlled trial // *Diabetes research and clinical practice*. 2011. T. 92. № 1. C. 26–36.
55. Prasad V. K. et al. Efficacy and safety of ex vivo cultured adult human mesenchymal stem cells (Prochymal™) in pediatric patients with severe refractory acute graft-versus-host disease in a compassionate use study // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011. T. 17. № 4. C. 534–541.
56. Griffin M. D. et al. Concise review: adult mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory diseases: how well are we joining the dots? // *Stem Cells*. 2013. T. 31. № 10. C. 2033–2041.
57. Verstockt B. et al. New treatment options for inflammatory bowel diseases // *Journal of gastroenterology*. 2018. C. 1–6.
58. Perico N. et al. Autologous mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: a pilot study of safety and clinical feasibility // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011. T. 6. № 2. C. 412–422.
59. Reinders M. E. J. et al. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of allograft rejection after renal transplantation: Results of a phase I study // *Stem cells translational medicine*. 2013. T. 2. № 2. C. 107–111.
60. Reinders M. E. J. et al. Autologous bone marrow derived mesenchymal stromal cell therapy in combination with everolimus to preserve renal structure and function in renal transplant recipients // *Journal of translational medicine*. 2014. T. 12. № 1. C. 331.
61. Casiraghi F. et al. Localization of mesenchymal stromal cells dictates their immune or proinflammatory effects in kidney transplantation // *American Journal of Transplantation*. 2012. T. 12. № 9. C. 2373–2383.
62. Perico N. et al. Mesenchymal stromal cells and kidney transplantation: pretransplant infusion protects from graft dysfunction while fostering immunoregulation // *Transplant International*. 2013. T. 26. № 9. C. 867–878.
63. Tan J. et al. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial // *Jama*. 2012. T. 307. № 11. C. 1169–1177.
64. Mudrabettu C. et al. Safety and efficacy of autologous mesenchymal stromal cells transplantation in patients undergoing living donor kidney transplantation: a pilot study // *Nephrology*. 2015. T. 20. № 1. C. 25–33.
65. Le Blanc K. et al. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study // *The Lancet*. 2008. T. 371. № 9624. C. 1579–1586.
66. Ball L. M. et al. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid-refractory, grade III–IV acute graft-versus-host disease // *British journal of haematology*. 2013. T. 163. № 4. C. 501–509.
67. Reinders M. E. J. et al. Mesenchymal stromal cell therapy for solid organ transplantation // *Transplantation*. 2018. T. 102. № 1. C. 35–43.
68. Buron F. et al. Human mesenchymal stem cells and immunosuppressive drug interactions in allogeneic responses: an in vitro study using human cells // *Transplantation proceedings*. Elsevier, 2009. T. 41. № 8. C. 3347–3352.
69. Hoogduijn M. J. et al. Susceptibility of human mesenchymal stem cells to tacrolimus, mycophenolic acid, and rapamycin // *Transplantation*. 2008. T. 86. № 9. C. 1283–1291.
70. Hajkova M. et al. Mesenchymal Stem Cells Attenuate the Adverse Effects of Immunosuppressive Drugs on Distinct T Cell Subpopulations // *Stem Cell Reviews and Reports*. 2017. T. 13. № 1. C. 104–115.
71. Popp F. C. et al. Mesenchymal stem cells can induce long-term acceptance of solid organ allografts in synergy with low-dose mycophenolate // *Transplant immunology*. 2008. T. 20. № 1–2. C. 55–60.
72. Eggenhofer E. et al. Features of synergism between mesenchymal stem cells and immunosuppressive drugs in a murine heart transplantation model // *Transplant immunology*. 2011. T. 25. № 2–3. C. 141–147.
73. Fulginiti V. A. et al. Infections in recipients of liver homografts // *Transplantation*. 1969. T. 7. № 3. C. 205.
74. Vajdic C. M., van Leeuwen M. T. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation // *International journal of cancer*. 2009. T. 125. № 8. C. 1747–1754.
75. Casiraghi F. et al. Multipotent mesenchymal stromal cell therapy and risk of malignancies // *Stem Cell Reviews and Reports*. 2013. T. 9. № 1. C. 65–79.
76. Хубутия М. Ш. и др. Первый опыт успешной трансплантации тонкой кишки в институте скорой помощи им. Н. В. Склифосовского // *Журнал им. НВ Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2016. № 3. C. 12–22.
77. Von Bahr L. et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation // *Stem cells*. 2012. T. 30. № 7. C. 1575–1578.
78. Moermans C. et al. Impact of cotransplantation of mesenchymal stem cells on lung function after unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following non-myceloablative conditioning // *Transplantation*. 2014. T. 98. № 3. C. 348–353.

Клиническая характеристика детей с поражением почек при эндокринопатиях

Л. В. Куценко

И. В. Зорин¹, доктор медицинских наук, профессор

А. А. Вялкова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОрГМУ МЗ РФ, Оренбург

Резюме. С целью дать клиническую характеристику детей с поражением почек при эндокринных заболеваниях проведен анализ первичной медицинской документации и клинико-параклинического обследования детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа и ожирением, в возрасте от 3 до 17 лет за период 2017–2018 гг. Ранняя диагностика поражения почек у детей с эндокринопатиями была основана на выявлении предикторов нефропатий.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, нефропатия, тубулоинтерстициальный фиброз, гиперфилтрация, микроальбуминурия, артериальная гипертензия.

Clinical characteristics of children with kidney damage in endocrinopathy

L. V. Kutsenko, I. V. Zorin, A. A. Vyalkova

Abstract. The aim of the study is to give a clinical description of children with kidney damage in endocrine diseases. The analysis of the primary medical documentation and clinico-paraclinical examination of children suffering from type 1 diabetes mellitus and obesity from 3 to 17 years for the period 2017–2018 was done. Early diagnostics of kidney disease is based on the identification of predictors of their formation.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, nephropathy, tubulointerstitial fibrosis, hyperfiltration, microalbuminuria, arterial hypertension.

Ранняя диагностика заболеваний почек основана на выявлении предикторов их формирования [1, 2].

Механизмы прогрессирования заболеваний почек одинаковы при любой нозологической форме, будь то первичное гломерулярное поражение, тубулоинтерстициальное поражение или врожденные диспластические изменения паренхимы. Итог патологического процесса — гломерулярный склероз в сочетании с тубулоинтерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией, что представляет общий гистопатологический исход независимо от его основной причины [3].

В патогенезе поражения почек при сахарном диабете (СД) 1 типа, ожирении преобладают тубулоинтерстициальные нарушения с развитием хронического воспаления, предшествующие гломерулярному повреждению и клинической манифестации нефропатий [4–6].

По данным экспериментальных исследований в развитии тубулоинтерстициального повреждения определена роль сложных процессов межклеточных взаимодействий, которые активизиру-

ются под влиянием иммунных и неиммунных факторов [7, 8].

Заболевания почек, связанные с ожирением, с СД 1 типа, развиваются при взаимодействии нескольких метаболических и гемодинамических факторов, активирующих общие внутриклеточные сигналы, которые в свою очередь вызывают выработку цитокинов и факторов роста, способствующих прогрессированию нефропатий [9].

Актуальность проблемы поражения почек у детей с ожирением, СД, метаболическим синдромом обусловлена ростом частоты нефропатий, связанных с метаболическими нарушениями, склонностью к их прогрессирующему течению и необходимостью оптимизации их ранней диагностики [6, 10].

Материалы и методы исследования

Целью настоящего исследования было дать клиническую характеристику детей с поражением почек при эндокринных заболеваниях.

Проведен анализ первичной медицинской документации (форма № 003/у; № 112/у) и клинико-параклинического обследования детей, страдающих сахарным диабетом 1 типа и ожирением, в возрасте от 3 до 17 лет за период 2017–2018 гг. Выделены следующие группы пациентов:

дети без признаков вторичного поражения почек (49 человек) и дети с признаками вторичного поражения почек (31 человек). Всем детям проведено комплексное обследование с оценкой эндокринологического и нефрологического статусов: общеклинический анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевина, калий, натрий, кальций, фосфор, хлор, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумин, липидный спектр — общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, триглицериды), общеклинический анализ мочи; оценка состояния функции почек (определение скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина, формуле Шварца, концентрационной способности почек по пробе Зимницкого, суточной протеинурии, микроальбуминурии (иммунохимический метод, система НемоСие, альбумин мочи)); ультразвуковое исследование почек в β-режиме на ультразвуковом сканере MindrayDC-8exp; глюкоза капиллярной крови, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) (катион-обменная хроматография), офтальмоскопия, электронейромиография (аппарат «Нейро-МВП-8», «Нейрософт», Россия); суточное мониторирование артериального давления (аппарат «ДОН-МД-1», «Медиком», Россия) с использованием аускультативного мето-

¹ Контактная информация:
zorin2000@yandex.ru

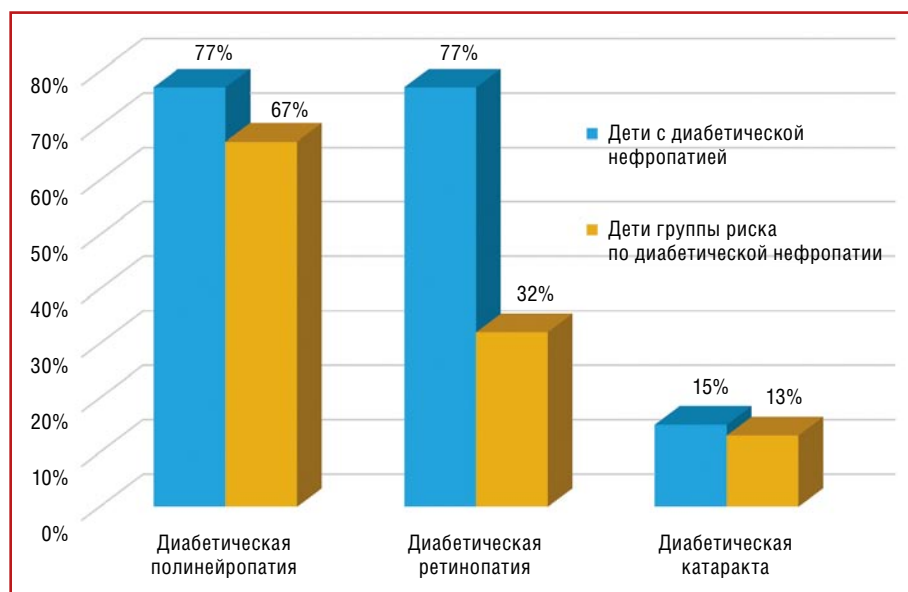


Рис. 1. Характеристика поздних осложнений СД 1 типа

Длительность СД 1 типа у детей с патологией почек и без патологии почек			Таблица
Длительность СД 1 типа	Дети с СД 1 типа без патологии почек, %	Дети с СД 1 типа с патологией почек, %	
До 5 лет	46	4	
Более 5 лет	54	96	

да Короткова с определением средних значений артериального давления, индекса времени гипертензии, суточного индекса.

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

На основании проведенного анализа установлено, что 46% (n = 11) детей без патологии почек имели длительность заболевания до 5 лет, в то время как 96% (n = 24) детей с патологией почек — более 5 лет (табл.).

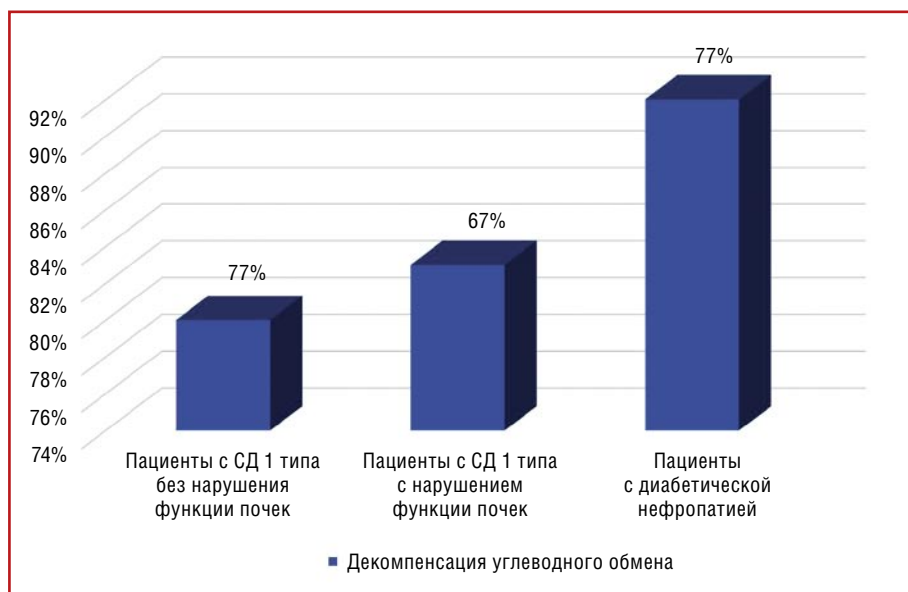


Рис. 2. Степень компенсации углеводного обмена у пациентов с СД 1 типа

При анализе частоты осложнений у пациентов с СД 1 типа установлено, что поздние осложнения чаще встречаются у детей с патологией почек: у 77% (n = 19) детей выявлены диабетическая полинейропатия и диабетическая ретинопатия, диабетическая катаракта — у 15% пациентов (n = 4) (рис. 1).

Декомпенсация углеводного обмена у детей с СД 1 типа — группы риска по диабетической нефропатии (ДН) и у детей с ДН диагностирована в 83% (n = 11) и 92% (n = 11) случаев соответственно, против 80% пациентов без нарушения функции почек (n = 20) (рис. 2).

Нами установлены предикторы поражения почек у детей с СД 1 типа: в 100% — нарушение скорости клубочковой фильтрации в виде гиперфильтрации за счет включения резервных нефронов (n = 25); изменение эктогенности паренхимы почек по данным ультразвукового исследования (в 66% у детей группы риска по ДН (n = 9) и в 76% (n = 9) у детей с ДН) и артериальная гипертензия (в 8% (n = 1) и 33% (n = 4) случаев соответственно), что способствует формированию диабетической нефропатии у детей с СД 1 типа (рис. 3).

В клинической характеристике поражения почек у детей с ожирением в возрастно-половой структуре обследуемых преобладали мальчики — 56% (n = 17), девочки составили 44% (n = 13). Количество детей раннего возраста (1–3 лет) составило 3% (n = 1), дошкольного возраста (4–6 лет) — 3% (n = 1), младшего школьного возраста (7–12 лет) — 64% (n = 19), старшего школьного возраста (13–18 лет) — 30% (n = 9). Анализ антропометрических данных показал, что II степень ожирения (SDS ИМТ 2,6–3,0) выявлена у 20% детей (n = 6), III степень ожирения (SDS 3,1–3,9) — у 50% (n = 15), морбидное ожирение IV степени (SDS ИМТ 4,0 и более) выявлено у 30% детей (n = 99) (рис. 4).

Нами установлены предикторы поражения почек у детей с ожирением: артериальная гипертензия — 80% (n = 24), дислипидемия — 27% (8), микроальбуминурия — 33% (n = 10). Установлено, что чем выше степень ожирения, тем выше риск формирования поражения почек у детей (рис. 4). Также при характеристике эхографических показателей почек у детей с ожирением выявлены структурные изменения состояния почек в виде повышения эктогенности паренхимы: при II степени в 16% (n = 1), при III степени — в 13% (n = 2), при IV степени — в 33% (n = 3).

Обсуждение

Поражение почек у детей с СД 1 типа выявлено у 24% пациентов (n = 12). Риск

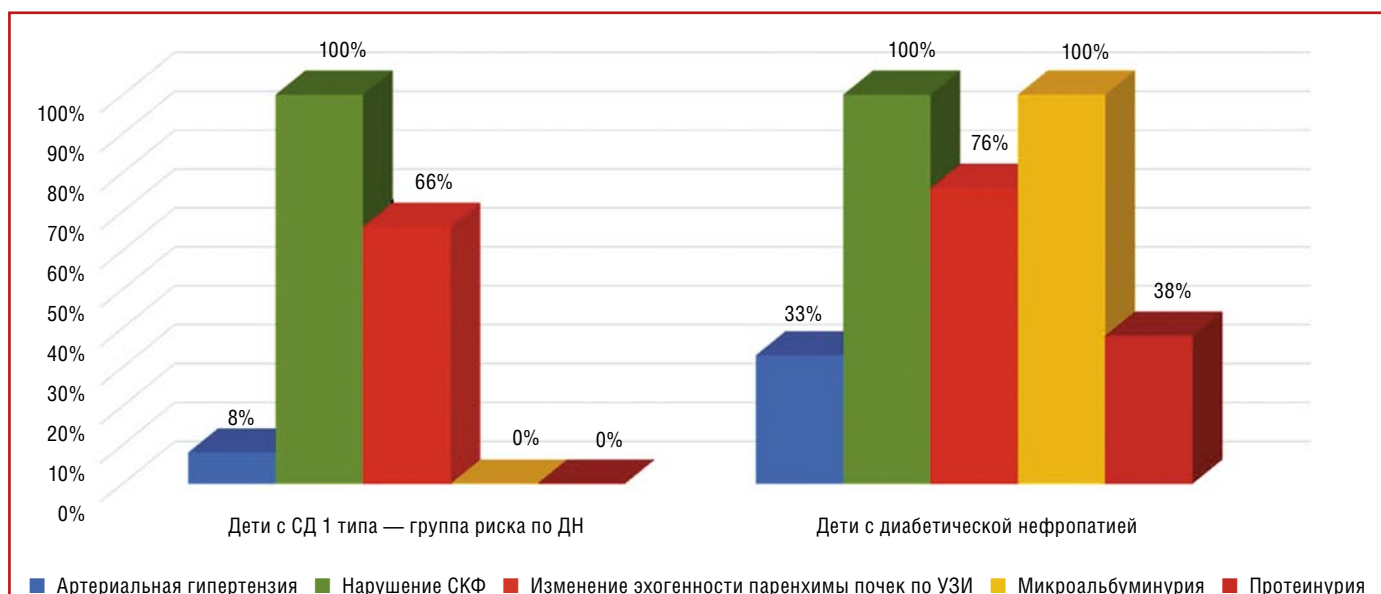


Рис. 3. Предикторы поражения почек у детей с СД 1 типа

формирования нефропатии у детей с СД 1 типа возрастает с длительностью заболевания. Нарушение функции почек при СД 1 типа характеризуется высокой частотой сочетания с другими осложнениями заболевания (полинейропатия — 77% (n = 19), ретинопатия — 77% (n = 19), катаракта — 15% (n = 4)), нарушением структурного состояния почек по эхографическим признакам, нарушением канальцевой функции (микроальбуминурия — 100%, n = 25, протеинурия — 38%, n = 5), артериальной гипертензией (33%, n = 4). У детей с СД 1 типа предикторами формирования нефропатии являются: гиперфилтрация — 100% (n = 13), артериальная гипертензия — 8% (n = 1), нарушение структурного состояния почек по эхографическим признакам — 66% (n = 9). У детей с ожирением в 93% (n = 27) случаев выявлены осложнения: артериальная гипертензия (80%, n = 24) и дислипидемия (27%, n = 8), являющиеся предикторами поражения почек. Риск формирования и прогрессирования поражения почек у детей возрастает со степенью ожирения (с увеличением индекса массы тела).

Таким образом, новые подходы к ранней диагностике нефропатий при эндокринных заболеваниях могут привести к уменьшению формирования поражения почек, ассоциированной с ожирением, сахарным диабетом и другими обменными заболеваниями [9]. ■

Литература

1. Вялова А. А., Гордиенко Л. М., Кулагина Е. П. Тубулоинтерстициальная болезнь почек у детей, ассоциированная с висцеральным ожирением // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 4. С. 201.

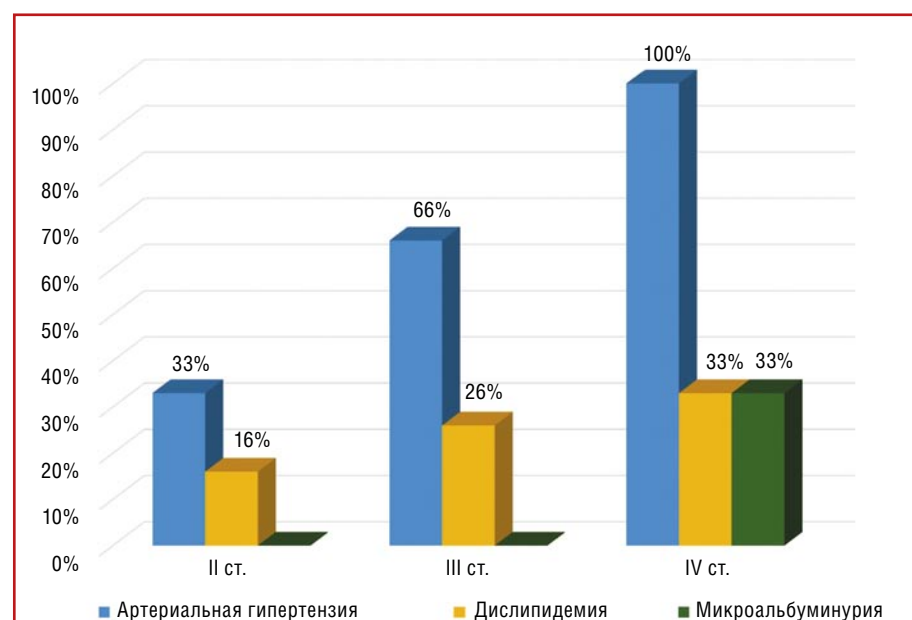


Рис. 4. Предикторы поражения почек у детей с ожирением

2. Вялова А. А., Савельева Е. В., Гриценко В. А. и др. Диагностика патологии почек у детей с сахарным диабетом 1 типа. Диагностика патологии почек у детей при сахарном диабете 1 типа. Информационно-методическое письмо под общей редакцией д.м.н., проф. А. А. Вяловой. 2013. С. 11.
3. Pecoraro C. Prevention of Chronic kidney disease (CKD) in children // Italian Journal of Pediatrics. 2015. № 41 (Suppl. 2): p. 56.
4. Кутырина И. М., Краснова Е. А., Федорова Е. В., Фомин В. В. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты // Врач. 2005. № 6. С. 6–9.
5. Шамхалова М. Ш., Курумова К. О., Шестакова М. В. Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2009. № 4. С. 61–65.
6. Вялова А. А., Ушакова Ю. В., Кулагина Е. П. и др. К вопросу ранней диагностики диабетиче-

ской нефропатии у детей // Нефрология и диализ. 2010. Т. II, № 2. С. 358–365.

7. Ninichuk V., Kulkarni O., Claus S. Tubular atrophy, interstitial fibrosis and inflammation in type 2 diabetic db/db mice. An accelerated model of advanced diabetic nephropathy // European journal of medical research. 2007. 12 (8). P. 351–355.
8. Sugimoto H., Grahovae G., Zeisberg M. et al. Renal fibrosis and glomerulosclerosis in a new mouse model of diabetic nephropathy and its regression by bone morphogenic protein-7 and advanced glycation end product inhibitors // Diabetes. 2007. 56. P. 1825–1833.
9. Вялова А. А., Лебедева Е. Н., Красиков С. И. и др. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы) // Нефрология. 2014. Т. 18, № 3. С. 24–33.
10. Николаева С. Н., Лебедева Е. Н., Вялова А. А. и др. Клиническая оценка уровня лептина и инсулина в крови у детей с ожирением // Совр. вопр. педиатрии. 2007. С. 485–486.

Физиологические аспекты мочеиспускания у детей раннего возраста

Т. В. Отпущенникова, кандидат медицинских наук

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

Резюме. В статье обсуждаются вопросы физиологии мочеиспускания у детей раннего возраста, изменения механизма мочеиспускания по мере роста ребенка, приведены клинические признаки зрелого (полностью управляемого) мочеиспускания.

Ключевые слова: дети, мочеиспускание, мочевого пузыря, детрузор, сфинктер, уродинамика.

Physiological aspects of urination in children of the early age

T. V. Otpuschennikova

Abstract. The article covers the issues of urination physiology in children of the early age, changes in urination mechanism as the child grows. Clinical signs of mature (completely controlled) urination are presented.

Keywords: children, urination, bladder, detrusor, sphincter, urodynamics.

Изучение уродинамики нижних мочевых путей является обязательным этапом обследования детей с пороками развития почек и верхних мочевых путей, расстройствами мочеиспускания и энурезом, рецидивирующим течением инфекции мочевыводящих путей, пиелонефритом. Наибольшую значимость и сложность эта проблема приобретает при лечении новорожденных и детей раннего возраста, стерильности клинических проявлений нарушений мочеиспускания, сложности проведения специальных уродинамических исследований.

В данном аспекте особую значимость для урологов и нефрологов педиатрического профиля приобретают сведения о физиологии мочеиспускания новорожденных и детей младшего возраста, имеющие определяющее значение для ранней диагностики патологии мочевыделительной системы и предупреждения осложнений.

Физиология мочеиспускания у детей раннего возраста до настоящего времени остается не до конца изученной.

Акт мочеиспускания состоит из двух фаз — фазы накопления мочи и фазы

эвакуации мочи. При этом детрузор мочевого пузыря и его сфинктеры (гладкомышечный и наружный, поперечно-полосатый) находятся в реципрокных отношениях: в фазу накопления мочи детрузор расслабляется, а сфинктер сокращен и удерживает мочу; в фазу опорожнения мочи — сокращается детрузор и расслабляется сфинктер, происходит опорожнение мочевого пузыря. Обеспечивает этот процесс сложная регуляторная система, в работе которой участвуют спинной мозг, субкортикальные и корковые центры, система биологически активных веществ и половые гормоны.

В фазу накопления мочи основная роль принадлежит детрузору мочевого пузыря, который обеспечивает адекватную резервуарную функцию (за счет эластичности мышц мочевого пузыря и благодаря системе детрузор-стабилизирующих рефлексов), при этом давление в мочевом пузыре, несмотря на его заполнение, поддерживается на низком уровне (5–10 см водного столба). Эвакуация мочи — сложный рефлекторный акт, во время которого происходит синхронное расслабление внутреннего и наружного сфинктеров мочевого пузыря и сокращение мышц мочевого пузыря — детрузора. В эвакуации мочи принимают уча-

стие также мышцы брюшного пресса и промежности. Нормальное мочеиспускание определяется анатомической и функциональной полноценностью не только сфинктеров и детрузора, но и системой нервных структур, регулирующих этот сложный акт.

Основным вегетативным центром является спинальный центр регуляции мочеиспускания, располагающийся на уровне пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга, который, в свою очередь, имеет симпатическое (Th XII — L II–III) и парасимпатическое (L IV–V) представительство. Следует помнить, что парасимпатический отдел отвечает за вегетативное обеспечение сократительной активности детрузора, а симпатический — за его адаптацию (по мере заполнения мочевого пузыря давление в нем не повышается). Соматическое обеспечение поперечно-полосатой мускулатуры тазового дна обеспечивается за счет сакральных сегментов. А вот связь соматического и вегетативного звеньев осуществляется благодаря системе рефлексов, стабилизирующих детрузор. Именно благодаря этой сложной системе и обеспечиваются реципрокные отношения между детрузором и сфинктером (при сокращении детрузора — сфинктер расслабляется, и, наоборот, прекращение мочеиспускания и сокращение сфинктера ведут

к восстановлению резервуарной функции мочевого пузыря) [1, 2].

Динамический характер изменений мочеиспускания в процессе роста ребенка затрагивает как увеличение гидродинамических параметров мочеиспускания (объем мочевого пузыря, частота мочеиспусканий, изменение скорости тока мочи), так и контролируемые сознанием характеристики (позыв, умение прерывать мочеиспускание, поведенческие реакции), что в совокупности позволяет констатировать формирование «зрелого» типа мочеиспускания [1].

Традиционная концепция предполагает, что мочеиспускание новорожденного происходит автоматически, за счет спонтанно возникающего рефлекса, замыкающегося на уровне спинного мозга. Однако последние исследования фетальной уродинамики показали, что такое мнение довольно упрощенное. Появились доказательства того, что даже внутриутробно мочеиспускание имеет поведенческие зависимости: отмечены задержки мочеиспускания во время сна плода и максимально частое опорожнение пузыря во время бодрствования плода.

При изучении вопросов физиологии мочеиспускания плодов 19–40 недель гестации с использованием антенатальной ультразвуковой цистометрии при естественном наполнении оценены накопительная, эвакуаторная функции мочевого пузыря, характер мочеиспускания плодов. Уродинамика плодов оценивалась с помощью таких показателей, как максимальный объем мочевого пузыря, продолжительность микционного цикла, процент остаточной мочи, продолжительность выведения мочи, диурез [3, 4].

Отмечено, что с 19-й до 38–40 недель гестации размеры мочевого пузыря возрастают практически в 30–40 раз и составляют в 20 недель 0,65–1,0 мл, а в 40 недель — 25–30 мл. Закономерности темпов роста объема мочевого пузыря опережают темпы роста массы плода, которая за эти же сроки возрастает более чем в 10 раз.

При изучении продолжительности микционного цикла — показателя, эквивалентного ритму спонтанных мочеиспусканий, отмечено его увеличение по мере возрастания срока гестации. Предположено, что плод мочится 72 раза в сутки в 20 недель и 32–36 раз в 38–40 недель.

У большинства плодов опорожнение мочевого пузыря полное. При этом во II и III триместрах беременности допустимым является наличие 10–15% остаточной мочи [3–5].

Характер мочеиспускания плода значительно отличается от такового у детей постнатального периода. Наряду с одномоментным мочеиспусканием отмечается фракционное мочеиспускание, чаще встречаемое в III триместре беременности.

Такие характеристики, как фракционный способ опорожнения мочевого пузыря и его неполная эффективность (с остаточной мочой 10–15%), определяют так называемый «фетальный тип мочеиспускания».

Эквиваленты фетальных поведенческих реакций проявляются в виде двигательной активности плода, предшествующей выведению мочи, или преждевременным опорожнением мочевого пузыря в ответ на шумовой раздражитель. Таким образом, в процессе антенатального периода становление мочеиспускания плода осуществляется за счет поддержания функционального режима чередования микционных циклов, формирования основных показателей мочеиспускания: пузырного рефлекса, «фетального» типа выведения мочи, эквивалентов фетальных поведенческих реакций [4, 5]. В течение последнего триместра беременности внутриматочной мочи производится намного больше, чем в постнатальный период (30 мл/час), а частота мочеиспускания плода приблизительно равна 30 раз в сутки [4–6].

В постнатальный период механизмы контроля мочеиспускания претерпевают дальнейшие изменения. Использование амбулаторного мониторинга мочевого пузыря в сочетании с методом полисомнографии показало, что у новорожденных во время сна мочевого пузыря находится в состоянии покоя и мочеиспускание во время сна не происходит [7].

Сразу после рождения мочеиспускание обычно редкое. Первый раз младенец может помочиться через 12 и более часов (до 24 часов). После первой недели частота мочеиспусканий быстро возрастает и достигает максимума в возрасте от 2 до 4 недель и составляет в среднем один раз в час. Затем частота уменьшается и остается стабильной до 6 месяцев — 10–15 раз в день. После первого года

число мочеиспусканий уменьшается до 8–10 раз в день. У новорожденных мочеиспускание может иметь прерывистый характер, при этом более чем в 80 процентах мочевого пузыря опорожняется полностью [8]. Для детей до шести месяцев жизни характерным является частое и неполное опорожнение мочевого пузыря, мочеиспускание в два приема, относительно большой объем остаточной мочи, что указывает на функциональную нестабильность мочевого пузыря, которая уменьшается с возрастом и достигает определенной зрелости к одному году [9].

Установлено, что становление функции мочевого пузыря у здоровых детей протекает в три стадии, которые имеют определенную последовательность и четкие возрастные границы. На первой стадии формирования функции мочевого пузыря значительные изменения претерпевает емкость мочевого пузыря, которая на первом году жизни увеличивается в два раза, а к трем годам в шесть раз. Со второго месяца жизни происходят существенные колебания емкости мочевого пузыря в течение дня, что позволяет выделить максимальный и минимальный объемы. Эффективный объем первого после сна мочеиспускания формируется к середине второго года жизни. С 6–8 месяцев до одного года ребенок начинает ощущать и пытаться как-то «сигнализировать» о необходимости помочиться. Идет активное формирование условного рефлекса, формируются кортико-висцеральные (вертикальные) связи, осуществляемые через подкорковые, pontийные центры. Важным моментом на первой стадии формирования емкости мочевого пузыря является период, когда ребенок начинает ходить. В это время отмечается учащение мочеиспускания, уменьшение объема порции мочи, появление «прерывистого» мочеиспускания. С полутора лет у здоровых детей стабильно увеличивается эффективная емкость мочевого пузыря и уменьшается частота мочеиспусканий. В период становления основных черт зрелого мочеиспускания выявлены отличительные особенности уродинамики нижних мочевых путей у детей грудного и раннего возраста. Установлено, что процесс наполнения мочевого пузыря у них осуществляется в условиях базовой

гипертензии. Реализация микционного цикла при относительно высоком давлении отражает свойственный этому периоду жизни ребенка гипертонус гладких мышц мочевого пузыря, обеспечивающий высокий автоматизм эвакуации мочи до появления произвольного контроля мочеиспускания [10].

Также отмечено, что давление вытеснения у мальчиков выше, чем у девочек, а до 70% младенцев имеют прерывистое мочеиспускание. Эти более высокие значения давления детрузора и прерывистый характер мочеиспускания постепенно уменьшаются с возрастом в течение 1–2 лет жизни, отражая процесс созревания детрузора и сфинктерной координации. Видеоуродинамические исследования подтверждают эти результаты [8, 11–14]. По мере взросления ребенка, в привитии навыков мочеиспускания и формирования зрелого типа контроля над ним, особую важность приобретают три основных фактора:

- 1) увеличение емкости мочевого пузыря для обеспечения его резервуарной функции;
- 2) появление произвольного контроля над поперечно-полосатой мускулатурой (наружный уретральный сфинктер) для обеспечения произвольного начала и окончания акта мочеиспускания, что обычно появляется к третьему году жизни;
- 3) формирование прямого произвольного контроля над микционным рефлексом, что позволяет ребенку управлять процессом сокращения детрузора собственным волевым усилием.

О «зрелом типе» мочеиспускания можно говорить тогда, когда оно становится полностью управляемым (контролируемым ребенком). Его клиническими признаками являются:

- соответствие объема мочевого пузыря возрасту ребенка;
- адекватное диурезу и объему мочевого пузыря число мочеиспусканий в сутки;
- полное удержание мочи днем и ночью;
- умение задерживать и прерывать при необходимости акт мочеиспускания;
- умение опорожнять мочевой пузырь без предшествующего позыва на мочеиспускание;

- адекватное поведение (стремление к уединению при появлении позыва, приемы непосредственной подготовки к опорожнению мочевого пузыря, переживание при наличии любых его расстройств и пр.) [15, 16].

Сформированный механизм контроля над микционным рефлексом, аналогичный взрослому, у большинства детей складывается к 4–5 годам. Контроль над мочеиспусканием в ночное время имеет более широкие возрастные границы (3–7 лет) [17].

Определение эффективной емкости мочевого пузыря у детей различных возрастов производится по формулам:

- у младенцев: емкость мочевого пузыря (мл) = $38 + (2,5 \times \text{возраст (мес)})$ [14];
- у детей с одного года жизни: емкость мочевого пузыря (мл) = $30 + 30n$, где n — возраст в годах [18].

Таким образом, знание сложных и многокомпонентных регуляторных механизмов мочеиспускания поможет разобраться в этиопатогенезе расстройств мочеиспускания и недержания мочи у детей. Тем не менее, следуя диагностическому протоколу, разработанному на основании рекомендаций Международного общества по удержанию мочи у детей (International Children's Continence Society, ICCS), можно, проведя необходимые исследования, четко дифференцировать различия в причинах и характере недержания мочи, назначить лечение, обоснованное патогенетически, провести курс реабилитации и добиться выздоровления [19]. ■

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Разработка тактики постнатального лечения детей с антенатально выявленными пороками мочевогоделительной системы».

Литература

1. Джавад-Заде М. Д., Державин В. М., Вишневский Е. Л. и др. Нейрогенные дисфункции мочевого пузыря. М.: Медицина. 1989. 384 с.
2. Franco I. Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology // J Urol. 2007; 178 (3 Pt 1): 761–8.
3. Дерюгина Л. А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевыводящей

системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде. Автореф. дис. ... д.м.н., 2008. 50 с.

4. Дерюгина Л. А., Морозов Д. А. Становление мочеиспускания плода на этапах гестации // Детская хирургия. 2007. № 6. С. 22–27.
5. Дерюгина Л. А. Расстройства уродинамики нижних мочевых путей у плодов // Детская хирургия. 2007. № 3. С. 30–34.
6. Goellner M. H., Ziegler E. E., Fomon S. J. Urination during the first 3 years of life // Nephron. 1981; 28: 174–178.
7. Yeung C. K., Godley M. L., Ho C. K. W., Ransley P., Duffy P. G., Chen C. N., Li A. K. C. Some new insights into bladder function in infancy // Br J Urol. 1995; 6: 235–240.
8. Yeung C. K., Godley M. L., Duffy P. G., Ransley P. G. Natural filling cystometry in infants and children // Br J Urol. 1995; 75: 531–537.
9. Николаев Н. С. Диагностика и лечение дисфункций мочевого пузыря у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... к.м.н., 2003. 27 с.
10. Рудакова Э. А. Дисфункции мочевого пузыря у детей раннего возраста. Автореф. дис. ... д.м.н., 1995. 28 с.
11. Yeung C. K., Godley M. L., Dhillon H. K., Duffy P. G., Ransley P. G. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux // Br J Urol. 1998; 81: 461–467.
12. Bachelard M., Sillen U., Hansson S., Hermansson G., Jodal U., Jacobsson B. Urodynamic pattern in asymptomatic infants: siblings of children with vesico-ureteric reflux // J Urol. 1999; 162: 1733–1737.
13. Sillen U., Solsnes E., Yellstrom A. I., Sandberg K. The voiding pattern of healthy preterm neonates // J Urol. 2000; 163: 278.
14. Holmdahl G., Hansson E., Hansson M., Hellstrom A.-L., Hjalms K., Sillen U. Four hour voiding observation in healthy infants // J Urol. 1996; 156: 1809–1812.
15. Yeates W. K. Bladder function in normal Micturition. In: Kolvin I., MacKeith R. C., Meadow S. R. (eds). Bladder Control and Enuresis. London, W Heinemann Medical, 1973. 28–365.
16. Вишневский Е. Л., Лоран О. Б., Вишневский А. Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: Терра, 2001. 96 с.
17. Hellstrom A. L., Hansson E., Hansson S., Hjalms K., Jodal U. Micturition habits and incontinence in 7-year-old Swedish school entrants // Eur J Pediatr. 1990; 149 (6): 434–437.
18. Koff S. A. Estimating bladder capacity in children // Urology. 1983; 21: 248–251.
19. Основные принципы диагностики и лечения расстройств мочеиспускания у детей и подростков. Методические рекомендации № 10. М., 2013. 40 с.

Возможности нефропротекции у коморбидного больного артериальной гипертензией

А. С. Скотников*, ¹, кандидат медицинских наук

А. Э. Никитин**, доктор медицинских наук, профессор

С. С. Сименюра***

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

** ФГБУЗ ЦКБ РАН, Москва

*** АНО НИЦ «Рациональная медицина», Москва

Резюме. Рассмотрено применение гипотензивных препаратов в повседневном ведении коморбидных больных артериальной гипертензией. Уделено внимание профилю нефропротекции современных гипотензивных препаратов, знание о котором необходимо терапевтам и врачам общей практики.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, коморбидность, нефропротекция.

Possibilities of nephroprotection in a comorbid patient with arterial hypertension

A. S. Skotnikov, A. E. Nikitin, S. S. Simenyura

Abstract. Use of hypotensive preparations in daily management of patients with arterial hypertension was considered. Nephroprotective profile of modern hypotensive preparations was covered, which is necessary to know for therapists and general practitioners.

Keywords: arterial hypertension, chronic kidney disease, comorbidity, nephroprotection.

Нужно ли говорить о биологической роли почек и значимости выполняемых ими функций? Вероятно, нет. Совершенно очевидно, что их деятельность обеспечивает сохранение объемов жидкостных сред организма, поддерживает в них адекватное количество ионов и осмотически активных веществ, сохраняет кислотно-щелочное равновесие, экскрецию эндогенных метаболитов и экзогенно вводимых веществ, обеспечивает синтез ряда биологически активных веществ (ренин, простагландины, активные метаболиты витамина D₃, натрийуретический пептид), а также регулирует метаболизм белков, липидов и углеводов.

Нарушения этих функций влекут за собой разнообразную клиническую симптоматику, нарастающую по мере ухудшения функции почек. В настоящее время распространенность заболеваний, при которых развивается хроническая



Рис. Первично сморщенная почка

болезнь почек (ХБП), существенно увеличивается.

Так, по нашим данным, основанным на анализе протоколов аутопсий больных общетерапевтического профиля, 89% всех причин ХБП ассоциировано именно с «сосудистой патологией», в структуре которой 24% принадлежит артериальной гипертензии (АГ), 37% — атеросклерозу почечных сосудов и 28% — сахарному диабету (СД) 2 типа (рис.).

По этим же данным в остальных случаях причины ХБП, как правило, специфичны и включают в себя тяжелую

обструкцию мочевых путей (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, мочекаменная болезнь), пиело-, гломеруло- и интерстициальные нефриты, опухоли почек, амилоидоз, подагру, ревматоидный артрит, нефропатии при системной красной волчанке и других коллагенозах, а также системные васкулиты, туберкулез почек и ятрогенную патологию.

Разнообразие предрасполагающих факторов (мужской пол, пожилой возраст, курение, избыточная масса тела, повышенное артериальное давление (АД), гипергликемия, анемия, гиперлипидемия, высокосолевая и высокобелковая диета, недостаточное потребление жидкости, бесконтрольный прием ряда лекарств) и причин ХБП у коморбидных больных способствует многокомпонентному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), с которой тесно ассоциированы гиперинсулинизм, инсулинорезистентность тканей и нарушение толерантности к глюкозе, дальнейшее повышение АД, устойчивое к проводимой гипотензивной терапии, а также прогрессирование атеросклеро-

¹ Контактная информация:
skotnikov.as@mail.ru

Нефропротективные свойства гипотензивных препаратов

Таблица 1

Класс препаратов	Динамика МАУ	Динамика СКФ
Плацебо	+39%	-8%
Кардиоселективные β -блокаторы	-30,00%	-4%
Дигидропиридиновые БКК	+5%	-8%
Недигидропиридиновые БКК	-20%	-1%
Ингибиторы АПФ (иАПФ)	-38%	-1%
Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)	-48%	+1%

за, подавление функции тромбоцитов и уменьшение выработки эритропоэтинов. Все это, несомненно, ухудшает прогноз данной категории пациентов посредством увеличения рисков как тромбозов, так и кровотечений.

Вот уже более 10 лет общеизвестно, что ХБП является независимым фактором увеличения риска смерти как от всех причин, так и от болезней сердечно-сосудистой системы [1]. Неспособность почек обеспечивать водно-электролитный баланс ведет к накоплению в организме избытка воды и натрия, к тотальной гипергидратации и усугублению АГ. Повышенная экскреция натрия приводит к выраженным воспалительным изменениям в почечной ткани, в результате которых запускается ее склерозирование и стойкое снижение секреции и реабсорбции натрия.

Уже с началом снижения СКФ возникает отчетливая тенденция к повышению АД, формированию гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка. Рано возникающие гиперинсулинизм, вторичный гиперпаратиреоз и изменения липидного профиля крови предрасполагают к формированию метаболических нарушений с высоким индексом атерогенности у подобных больных. Как правило, ХБП прогрессирует, при этом факторами риска ее прогрессирования, независимо от исходного заболевания, являются все те же: АГ, СД 2 типа, выраженная протеинурия, курение, гиперлипидемия и гипергомоцистеинемия [2]. В результате на каждом этапе сердечно-сосудистого континуума почечный кровоток неуклонно падает.

Несомненно, что на величину почечного кровотока влияет гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), кинин-калликреиновой (ККС) и симпатической нервной (СНС) систем, участвующих в регуляции АД, которые в совокупности с усилением выраженности атеросклеротических изменений в сосудах почек приводят к ухудшению почечной перфузии.

У человека с нормальными цифрами АД изменение тонуса симпатической нервной системы не оказывает существенного влияния на почечный

кровоток, в то же время у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС) уровень эпинефрина повышен, а почечный кровоток и СКФ снижены. Эффекты ангиотензина II приводят к повышению клубочкового давления и снижению СКФ. Это сопровождается развитием оксидативного и механического стресса, повреждением мезангиальных клеток и, в конечном итоге, развитием протеинурии. Хроническое воспаление, которому способствуют повышение клеточной адгезии, секреции фактора некроза опухоли и апоптоз клеток, приводит к развитию гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, гибели нефронов и развитию ХБП. Гибель нефронов, в свою очередь, приводит к повышению нагрузки на неповрежденные нефроны, замыкая «порочный круг».

Кроме того, гиперальдостеронизм, развивающийся на фоне повышенной активности перечисленных нейрогуморальных систем и влекущий за собой водно-электролитный дисбаланс, также способствует нарастанию ХБП на фоне усугубления симптомов АГ и ХСН, а также стимуляции синтеза коллагена фибробластами.

Сегодня не вызывает сомнений, что вероятность развития ХБП увеличивается прямо пропорционально величинам систолического и диастолического АД [3], поэтому лечение АГ в целом и тем более терапия впервые возникшей АГ должны включать в себя обязательный нефропротективный компонент, позволяющий максимально длительно поддерживать почечный кровоток на должном исходном уровне.

Таким образом, среди больных АГ, ИБС, ХСН или СД 2 типа крайне затруднительно обнаружить пациентов, обладающих СКФ, сохраненной на референсных значениях. Начальные стадии ХБП зачастую присутствуют у пациентов, которые не переносили инфарктов или инсультов, а потому расценены врачом в качестве больных умеренного риска, что является заблуждением, так как почки: а) являются одним из первых

звеньев в хронологической последовательности поражения органов-мишеней «сосудистой» коморбидности; б) любая экстракардиальная коморбидность также дополнительно отражается на почечной функции; в) чем тяжелее ХБП, тем хуже прогноз больного.

Следовательно, очевиден вывод о введении в комплексный подход лечения пациента с сочетанной «сосудистой» патологией превентивной нефропротекции как залога своевременной профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Механизмы нефропротекции ряда лекарственных препаратов, используемых в терапии АГ, сводятся к дилатации афферентных и эфферентных артериол почечных клубочков (диаметр последних регулируется ангиотензином II, вызывая при его избытке стойкий спазм), снижению гидравлического давления в клубочковых капиллярах, торможению пролиферации и гипертрофии фибробластов, а также уменьшению синтеза компонентов мезангиального матрикса.

Динамика показателей функционального состояния почек (микроальбуминурия (МАУ) и СКФ) на фоне приема основных классов антигипертензивных препаратов неоднократно изучалась в различных клинических исследованиях [4–6], суммация результатов которых представлена в табл. 1.

Анализируя вышеуказанные данные, обращает на себя внимание наибольшая защита почек иАПФ и сартанами (блокаторы рецепторов ангиотензина). Именно поэтому среди всех классов гипотензивных лекарственных средств иАПФ и БРА являются препаратами выбора как в терапии неосложненной АГ у пациентов молодого и среднего возраста, нуждающихся в максимальной превентивной орган- и, в том числе, нефропротекции, которые могут быть достигнуты при их применении в малых дозах, практически не влияющих на уровень АД и другие гемодинамические параметры, так у «сосудистых» больных ХБП.

В многочисленных исследованиях доказано, что средства, блокирующие РААС, успешно устраняют спазм выносящих сосудов в почечных клубочках, снижают внутриклубочковую гипертензию, увеличивают СКФ, увеличивают Na^+ -урез, уменьшают K^+ -урез, а также уменьшают протеинурию, что не только замедляет прогрессирование нефропатии, но и индуцирует регресс поражения почек. Эти эффекты обусловлены как собственно антигипертензивным действием ингибиторов

Таблица 2

Нефропротективные свойства гипотензивных препаратов			
Препарат	Исследования	Портрет пациента	Максимальные дозы при ХБП с СКФ от 30 до 60
Беназеприл	AIPRI [8]	Хронический гломерулонефрит; диабетическая нефропатия при СД 2 типа; тубулоинтерстициальный нефрит; нефросклероз; аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек взрослых; почечные заболевания неустановленного происхождения	–
Беназеприл/амлодипин	ACCOMPLISH [9]	Гипертоническое поражение почек	5–10 мг/5–10 мг в сутки
Рамиприл	REIN [10]	Недиабетическая нефропатия; гипертоническое поражение почек	1,25–5 мг в сутки
	AASK [11]	Гипертоническое поражение почек	
	MICRONOPE [12]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	
	DIABHYCAR [13]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	
	ATLANTIS [14]	Диабетическая нефропатия при СД 1 типа	
Рамиприл + фелодипин	NEPHROS [15]	Гипертоническое поражение почек	1,25–5 мг/10–20 мг в сутки
Лизиноприл	EUCLID [16]	Диабетическая нефропатия при СД 1 типа	2,5–5 мг в сутки
	BRILLIANT [17]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	
Эналаприл	ABCD [18]	Гипертоническое поражение почек; диабетическая нефропатия при СД 2 типа	5–20 мг в сутки
Каптоприл	E. J. Lewis [19]	Диабетическая нефропатия при СД 1 типа	25–50 мг в сутки
Трандолаприл + верапамил	BENEDICT [20]	Гипертоническое поражение почек; диабетическая нефропатия при СД 2 типа	0,5–1 мг/160 мг в сутки
Фозиноприл	ESPIRAL [21]	Первичный гломерулонефрит; нефросклероз; поликистозное заболевание почек	10–40 мг 1 раз в сутки
Периндоприл + индапамид	ADVANCE [22]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	2–4 мг 1 раз в сутки
	PREMIER [23]	Гипертоническое поражение почек; диабетическая нефропатия при СД 2 типа	
	PICXEL [24]	Гипертоническое поражение почек	
иАПФ/БРА + лерканидипин	ZAFRA [25]	Гипертоническое поражение почек, метаболический синдром	–/10 мг в сутки
Индапамид	NESTOR [26]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	2,5 мг в сутки
Ирбесартан	IDNT [27]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	150–300 мг в сутки
	IRMA-2 [28]	Гипертоническое поражение почек; диабетическая нефропатия при СД 2 типа	
Телмисартан	DETAIL [29]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	80 мг в сутки
	INNOVATION [30]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа, без АГ	
	AMADEO [31]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	
	VIVALDI [32]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	
	TRENDY [33]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	
Лозартан	RENAAL [34]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	50 мг в сутки
Валсартан	MARVAL [35]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	160 мг в сутки
	ABCD-2V [36]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	
	SMART [37]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	
Олмесартан	ROADMAP [38]	Диабетическая нефропатия при СД 2 типа	20 мг в сутки

РААС, так и блокированием органо-повреждающего действия ангиотензина II, то есть дополнительным нефропротективным влиянием, независимым от степени снижения АД.

В клинике это проявляется предупреждением развития микроальбуминурии (МАУ) и/или постепенным уменьшением скорости ее прогрессирования, а нередко и нормализацией экскреции белка почками. Таким образом, применение иАПФ и БРА приводит к существенному улучшению функции почек, в том числе на фоне АГ и/или СД 2 типа.

Как следует из ранее приведенных данных, нефропротективный эффект иАПФ и БРА имеет особое значение на ранних стадиях АГ и СД 2 типа, когда

у пациентов уже имеется МАУ, но еще возможно не только приостановить прогрессирование нефропатии, но и обеспечить ее обратное развитие. При правильном контроле основных показателей функции почек, к которым относятся СКФ и МАУ, выбор начальной дозы и последующего режима дозирования иАПФ и БРА у пациентов с ХБП не должен вызывать у клиницистов трудности, однако на деле «сосудистым» больным, страдающим ХБП, определение СКФ и МАУ врачи проводят крайне редко, а ингибиторы РААС назначают с опаской, аргументируя это почечной элиминацией большинства представителей данных классов лекарственных средств.

Более того, нередко ситуация, когда в связи с недостаточным контролем АД,

а иногда и под давлением пациента или его родственников, врач отменяет или преждевременно заменяет один представитель ингибиторов РААС другим или препаратом из другого гипотензивного класса, что приводит к стремительному увеличению МАУ более чем на 11%. При этом МАУ остается на 47% ниже исходных значений в группе больных, у которых достигнуты целевые цифры АД, а ранее назначенная терапия блокаторами РААС продолжает длительно проводиться в полном объеме [7].

Таким образом, большая часть пациентов, страдающих ХБП, лишена адекватного нефропротективного эффекта медикаментозной терапии, необходимого для успешного лечения основной «сосудистой» патологии, а большинство

клиницистов сталкивается с трудностями в подборе гипотензивной терапии пациентам с ХБП.

Индивидуальный подход к пациенту, страдающему АГ и ХБП, а также аргументированный выбор конкретного гипотензивного препарата в зависимости от генеза ХБП, представлен в табл. 2. В процессе подбора наиболее приемлемого медикамента и режима его дозирования в каждом отдельно взятом случае врачи беспрестанно отменяют одни лекарства, которые, вероятно, «не подходят» данному больному, так как не оправдывают обоюдных ожиданий в отношении желанного снижения АД, и назначают другие. При этом подавляющее большинство терапевтов и кардиологов в нехватке времени практически не мониторят динамику показателей нормального функционирования почек, которые одними из первых реагируют на изменение схем и режимов гипотензивной терапии.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, нефропротективные свойства наиболее выражены у следующих препаратов: иАПФ (рамиприл, бенazeприл, лизиноприл), БРА (телмисартан, ирбесартан, валсартан), тиазидоподобные (индапамид) и калийсберегающие (спиронолактон) диуретики, а также недигидропиридиновые (верапамил) и дигидропиридиновые (амлодипин, лерканидипин, фелодипин) блокаторы кальциевых каналов, комбинация которых с блокаторами РААС нивелирует нежелательные эффекты последних, особенно на фоне почечной гипоперфузии у лиц пожилого возраста.

При этом следует помнить, что комбинация иАПФ и БРА ассоциирована с повышением риска необходимости в диализе, удвоения уровня креатинина в сыворотке, увеличением смертности, а потому в настоящее время данная тактика признана нерациональной, рискованной, не дающей заметных преимуществ в отношении эффективности нефропротекции и значительно повышающей риск осложнений.

И, наконец, при ХБП со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², очевидно, нарушается фармакокинетика препаратов с почечным путем выведения, при этом возникает риск передозировки даже при использовании средних терапевтических доз этих медикаментов. Ввиду этого в подобной ситуации следует отдавать предпочтение гипотензивным средствам с преимущественно печеночным путем выведения. Среди них: иАПФ (спираприл, трандолаприл, рамиприл,

фозиноприл, моэксиприл), БРА (телмисартан, эпросартан, ирбесартан, валсартан), диуретики (спиронолактон, индапамид), блокаторы кальциевых каналов (любой, так как единственным путем их элиминации является печень) и β-адреноблокаторы (пропранолол, карведилол, метопролол, бетаксолол).

Таким образом, большинство гипотензивных препаратов в разной степени обладает самодостаточным профилем нефропротекции, знание о которой необходимо терапевтам и врачам общей практики и должно помочь им в повседневном ведении коморбидных «сосудистых» больных. ■

Литература

1. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B., House A., Rabbat C., Fok M., McAlister F., Garg A. X. Chronic Kidney Disease and Mortality Risk: A Systematic Review // *Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2034–2047.
2. VanBiesen W., Vanholder R., Lameire N. Dialysis strategies in critically ill acute renal failure patients // *Curr Opin Crit Care*. 2003; 9: 491–495.
3. Klag M. J., Whelton P. K., Randall B. L., Neaton J. D., Brancati F. L., Ford C. E., Shulman N. B., Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men // *N Engl J Med*. 1996, Jan 4; 334 (1): 13–18.
4. Onuigbo M. A., Onuigbo N. T. Late-onset renal failure from angiotensin blockade (LORFFAB) in 100 CKD patients // *Int. Urol. Nephrol*. 2008. Vol. 40. P. 233–239.
5. Rahman M., Pressel S., Davis B. R. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with ACEI or calcium channel blocker versus diuretics: a report of ALLHAT trial // *Arch Int Med*. 2005, 165: 936–946.
6. Marre M., Fernandez M., Garsia-Puig J. Value of natriuretic SR in hypertensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria // *J. Hypertens. Res*. 2002, 20 (Suppl. 4): 338–342.
7. Adler A., Stratton I. M., Neil H. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // *BMJ*. 2000; 321: 4129.
8. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group // *N. Engl. J. Med*. 1996; 334 (15): 939–945.
9. Bakris G. L., Sarafidis P. A., Weir M. R., Dahlöf B., Pitt B., Jamerson K., Velazquez E. J., Staikos-Byrne L., Kelly R. Y., Shi V., Chiang Y.-T., Weber M. A. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial // *Lancet*. 2010; 375 (9721): 1173–1181.
10. The GISEN Group. Randomised placebo controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy // *Lancet*. 1997; 349: 1857–1863.
11. Agodoa L. Y., Appel L., Bakris G. L. African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2001; 285 (21): 2719–2728.
12. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 253–259.
13. Marre M., Lievre M., Chatellier G. et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) // *BMJ*. 2004; 328 (7438): 495.
14. O'Hare P., Bilbous R., Mitchell T. et al. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension. The ATLANTIS study group // *Diabetes Care*. 2000; 23 (12): 1823–1829.
15. Herlitz H., Harris K., Risler T., Boner G., Bernheim J., Chanard J., Aurell M. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study // *Nephrol Dial Transplant*. 2001, Nov; 16 (11): 2158–2165.
16. The EUCLID study group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria // *Lancet*. 1997; 349: 1787–1792.
17. Goa K. L., Hatua M., Wilde M. I. Lisinopril. A review of its pharmacology and use in the management of the complications of diabetes mellitus // *Drugs*. 1997; 53 (6): 1081–1105.
18. Estacio R. O., Jeffers B. W., Hiatt W. R. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension // *N Engl J Med*. 1998, Mar 5; 338: 645–652.
19. Lewis E. J., Hunsicker L., Bain R. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *N. Engl. J. Med*. 1993. Vol. 329, 1456–1462.
20. Ruggenenti P., Fassi A., Ilieva A. P., Bruno S., Iliev I. P., Brusegan V., Rubis N., Gherardi G., Arnoldi F., Ganeva M., Ene-Iordache B., Gaspari F., Perna A., Bossi A., Trevisan R., Dodesini A. R., Remuzzi G. Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2004, Nov 4; 351 (19): 1941–1951.
21. Marin R., Ruilope L. M., Alfama P., Aranda P., Segura J., Diez J. Investigators of the ESPIRAL Study. Efecto del tratamiento antihipertensivo Sobre la Progresión de la Insuficiencia RenAL en pacientes no diabéticos. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with

- primary renal disease // J Hypertens. 2001, Oct; 19 (10): 1871–1876.
22. *Ruilope L., Segura J.* Renal protection in diabetic patients: benefits of first-line combination of perindopril-irbesartan // J Hypertens. 2006; 24 (3): 9–12.
 23. *Mogensen C., Viberti G., Halimi S.* et al. Effect of low-dose perindopril/irbesartan on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER // Hypertension. 2003, 41, 1063–1071.
 24. *Dahlof B., Gosses P., Gueret P.* Perindopril/irbesartan combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass: the PICSEL study // J. Hypertens. 2005, 23, 2063–2070.
 25. *Robles N. R., Ocon J., Gomez C. F., Manjon M., Pastor L., Herrera J., Villatoro J., Calls J., Torrijos J., Rodriguez V. I., Rodriguez M. M. A., Mendez M. L., Morey A., Martinez F. I., Marco J., Liebana A., Rincon B., Tormero F.* Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study // Ren. Fail. 2005; 27 (1): 73–80.
 26. *Marre M., Puig J. G., Kokot F.* et al. Equivalence of irbesartan SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study // J. Hypertens. 2004; 22: 1613–1622.
 27. *Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R.* et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // N Engl J Med. 2001; 345: 851–860.
 28. *Parving H. H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med. 2001; 345: 870–878.
 29. *Barnett A. H., Bain S. C., Bouter P.* Diabetics exposed to telmisartan and enalapril study group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy // N. Engl. J. Med. 2004; Vol. 351 (19): 1952–1961.
 30. *Makino H., Haneda M., Babazono T.* The telmisartan renoprotective study from incipient nephropathy to overt nephropathy — rationale, study design, treatment plan and baseline characteristics of the incipient to overt: angiotensin ii receptor blocker telmisartan, investigation on type 2 diabetic nephropathy (INNOVATION) Study // J Int Med Res. 2005; 33: 677–686.
 31. *Bakris G., Burgess E., Weir M.* On behalf of the AMADEO Study Investigators. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy // Kidney Int. 2008; 74 (3): 364.
 32. *Galle J., Schwedhelm E., Pinnetti S.* VIVALDI investigators. Antiproteinuric effects of angiotensin receptor blockers: telmisartan versus valsartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy // Nephrol Dial Transplant. 2008; 23 (10): 3174–3183.
 33. *Delles C., Raff U., Mimran A.* et al. Effects of telmisartan and ramipril on adiponectin and blood pressure in patients with type 2 diabetes // Am. J. Hypertens. 2008. Vol. 21. № 12. P. 1330–1336;
 34. *Brenner B., Cooper M., De Zeeuw D.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy // N Engl J Med. 2001; 345: 861–869.
 35. *Viberti G., Wheeldon N. M.* Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus // Circulation. 2002. Vol. 6. P. 672–678.
 36. *Estacio R. O., Coll J. R., Tran Z. V., Schrier R. W.* Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes // Am J Hypertens. 2006 19: 1241–1248.
 37. The Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Reduction of Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes // Diabetes Care. 2007. Vol. 30 (6). P. 1581–1583.
 38. *Ritz E., Viberti G., Ruilope L.* Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study // Diabetologia. 2010; 53 (1): 49–57.



ЭКСМО
eksmo.ru

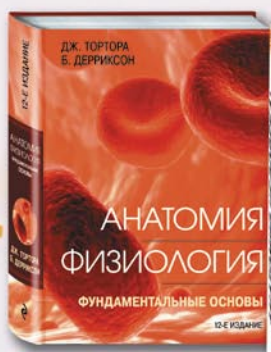
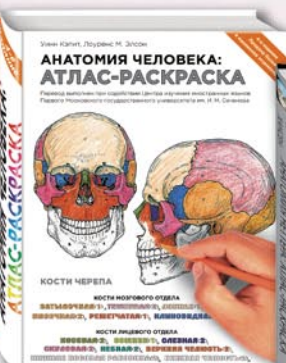
БЕСТСЕЛЛЕРЫ ПО МЕДИЦИНЕ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ!

Мы рады познакомить Вас с новинками издательства «Эксмо»
и подарить скидку **20%** на эти книги в интернет-магазине **book24.ru**



book24
book24.ru

ПРОМОКОД: ЛЕЧАЩИЙВРАЧ



Спешите, акция действует с 1 октября до 31 октября 2018.

РЕКЛАМА (18+)

Таблица

Антибактериальная терапия при лечении острого неосложненного пиелонефрита тяжелого течения*

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

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

Таблица

Антибактериальная терапия при лечении бессимптомной бактериурии у беременных*

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

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

Таблица

Антибактериальная терапия при лечении острого пиелонефрита беременных*

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

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

Таблица

Антибактериальная терапия при лечении острого бактериального простатита*

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

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

Таблица

Наиболее частые клинические проявления ОРВИ у детей*

Семейство	Род	Вид	Преимущественная форма поражения дыхательных путей
РНК-вирусы			
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenza virus</i>	Грипп А, В, С	Трахеит
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Paramyxovirus</i>	Парагрипп типов 1–4	Ларингит
	<i>Pneumovirus</i>	РС-вирус	Бронхит, бронхиолит
	<i>Morbillivirus</i>	Вирус кори	Ринофарингит
<i>Picornaviridae</i>	<i>Rhinovirus</i>	Риновирус типов 1–113	Ринит
	<i>Enterovirus</i>	Вирусы Коксаки, ЕСНО	Ринофарингит
<i>Coronaviridae</i>	<i>Coronavirus</i>	Коронавирус человека, млекопитающих, птиц	Ринит
<i>Reoviridae</i>	<i>Reovirus</i>	Реовирусы человека	Ринофарингит
	<i>Rotavirus</i>	Ротавирусы человека	Ларингит
	<i>Picornavirus</i>	Коксаки А типов 1–24	Герпангины
ДНК-вирусы			
<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>	Аденовирусы человека и млекопитающих	Фаринготонзиллит
<i>Herpetoviridae</i> <i>α-herpesviridae</i> <i>β-herpesviridae</i> <i>γ-herpesviridae</i>	<i>Simplexvirus</i> <i>Cytomegalovirus</i> <i>Lymphocryptovirus</i>	Вирусы простого герпеса 1-го, 2-го типа Цитомегаловирус Вирус Эпштейна–Барр	Пневмония Мононуклеоз

* Н. Г. Колосова. Лечение ОРВИ у детей и проблема полипрагмазии // Лечащий Врач. 2016. № 4.

• Острый аппендицит • Аппендикулярный синдром • Цистит • Пиелонефрит • Вульвит, вульвовагинит Энтеробиоз, трихоцефаллез	• Болезнь Крона, болезнь Уиппла • Пневмония • Острый и хронический энтерит, СРК • Острый панкреатит • Эозинофильная пневмония • Острый лейкоз Стронгилоидоз	• Дерматомиозит • Эозинофильный васкулит • Острый аппендицит • Миокардит • Коллагенозы Трихинеллез
• Бронхиальная астма • Гепатит острый • Миокардит острый • Коллагеноз, эозинофильный васкулит • Энцефалит • Саркома • Рак щитовидной железы • Ретинобластома, фибросаркома • Псориаз, микоз, атопический дерматит Токсокароз	• Отек Квинке • Флегмона орбиты • Липома, фибролипома Дирофиляриоз	• Простая киста печени • Абсцесс печени • Гепатокарцинома • Опухоль легкого • Менингиома • Остеохондроз • Туберкулез позвоночника • Синдром Панкоста Эхинококкоз

Рис. Клинические маски гельминтозов (А. С. Боткина, М. И. Дубровская. Ларвальные гельминтозы. Токсокароз в педиатрической практике // Лечащий Врач. 2016. № 6)

Таблица

Диагностическая ценность клинических признаков висцерального токсокароза в баллах (по L. T. Glickman, 1978)*

Признак	Балл
Эозинофилия периферической крови	5
Лейкоцитоз	4
Повышение СОЭ	4
Гипергаммаглобулинемия	3
Гипоальбуминемия	3
Анемия	2
Увеличение размеров печени	4
Рецидивирующая лихорадка	3,5
Легочный синдром	3,5
Рентгенологические признаки поражения легких	2
Желудочно-кишечные расстройства	2
Неврологические расстройства	1,5
Кожные поражения	1
Лимфаденопатия	1

* А. С. Боткина, М. И. Дубровская. Ларвальные гельминтозы. Токсокароз в педиатрической практике // Лечащий Врач. 2016. № 6.

Рациональность использования эфирных масел в терапии вирусных риносинуситов у детей

Н. Э. Бойкова¹, кандидат медицинских наук

Т. И. Гаращенко, доктор медицинских наук, профессор

ФГБУ НКЦО ФМБА России, Москва

Резюме. В статье рассмотрены физиологические особенности детского организма, способствующие возникновению нарушения носового дыхания, последствия длительного дыхания через рот, представлены критерии постановки диагноза «риносинусит», а также современные методы терапии данного заболевания. Приведены преимущества применения ингаляций эфирными маслами и результаты оценки эффективности применения пластырей-ингаляторов, пропитанных смесью эфирных масел мяты, эвкалипта, лаванды, пихты, терпентинового масла и левоментола в терапии острого инфекционного ринита и острых респираторных вирусных инфекций у детей.

Ключевые слова: риносинусит, заложенность носа, ингаляции, эфирные масла, ароматерапия, дети.

Reasonability of using essential oils in the therapy of viral rhinosinusitis in children

N. E. Boikova, T. I. Garaschenko

Abstract. The physiological features of the child's organism that contribute to the occurrence of nasal breathing, the consequences of prolonged breathing through the mouth, the criteria for diagnosing rhinosinusitis, as well as modern methods of therapy of this disease are presented in the article. The advantages of using inhalations with essential oils and the results of the evaluation of the effectiveness of the use of the inhalation patches in the treatment of acute infectious rhinitis and acute respiratory viral infection in children are presented.

Keywords: rhinosinusitis, nasal congestion inhalations, essential oils, aromatherapy, children.

Острая респираторная патология — причина 80% ежегодно регистрируемых заболеваний у детей. Так, по данным Роспотребнадзора, в 2016 г. были диагностированы 31 706 594 случая заболеваний острыми инфекциями верхних дыхательных путей, в том числе 22 992 895 у детей до 17 лет, преимущественно у детей до 14 лет (21 340 333), что сравнимо с показателями прошлых лет (в 2015 г. — более 30 млн случаев, в т. ч. более 21,9 млн у детей до 17 лет, в 2014 г. — более 28 млн, из них 20,7 млн детей) [1]. Таким образом, дети болеют острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) намного чаще, чем взрослые, поэтому требуются новые терапевтические подходы для решения этой серьезной медико-социальной проблемы [2]. Острая респираторная вирусная инфек-

ция (ОРВИ) развивается как в горизонтальном (риносинуситы, отиты, тонзиллофарингиты), так и вертикальном направлении (ларинготрахеиты). До 65% ОРВИ у детей до одного года осложнено отитами, причем у детей после перенесенного заболевания отмечается наличие экссудата в полости среднего уха. По данным компьютерной томографии, до 90% детей с ОРВИ в первые дни заболевания имеют признаки синусита. Бактериальные риносинуситы после перенесенного ОРВИ развиваются у 10% детей [3, 4].

Хочется отметить, что среди детей младшего возраста это является серьезной проблемой, приводящей к госпитализации, а зачастую хирургическому вмешательству. У 80% детей до одного года ОРВИ протекает с осложнениями, доля острых синуситов у детей до одного года составляет 20–70%. Хронические заболевания околоносовых пазух составляют от 16% до 34% всех ЛОР-заболеваний у детей. Тяжелые орбиталь-

ные осложнения (абсцесс, флегмона орбиты) развиваются в 10–20% случаев, что происходит вследствие нерационального назначения лекарственных препаратов и гиподиагностики патологического процесса [5].

Ребенок младшего возраста в значительной степени подвержен влиянию факторов, способствующих затруднению носового дыхания. Верхние дыхательные пути ребенка устроены так, что воздух проходит через маленькую полость носа по очень длинному пути — таким образом он успевает согреться до температуры 37 °С. Физиологические особенности развития кавернозной ткани у детей разного возраста требуют дифференцированного подхода при выборе препаратов при лечении риносинуситов [4].

Назальная обструкция, ограничивая количество воздуха, необходимого для легочного дыхания, соответственно, уменьшает поступление кислорода ко всему организму, что нарушает

¹ Контактная информация:
natella66@yandex.ru

нормальную аэрацию околоносовых пазух и среднего уха. Повышенная концентрация скапливающегося углекислого газа в свою очередь стимулирует уменьшение рН в синусах, что приводит к усилению продукции слизи, которая блокирована вследствие отека в области устьев синусов и евстахиевой трубы. Это ведет к стазу секрета, что обеспечивает благодатную почву для пролиферации патогенных микроорганизмов.

Длительное дыхание через рот снижает качество и количество воздуха, поступающего в легкие, что также способствует развитию риносинуситов и евстахеитов (туботитов), воспалению в целом в дыхательных путях, обуславливая клинику фарингита и ларингита (ринобронхиальный синдром). Это ведет к патологическим изменениям со стороны других органов и систем и нарушению гомеостаза организма.

При отсутствии патологии, которая может быть устранена только хирургическим путем (видимые девиации перегородки носа, гипертрофия нижних носовых раковин, обтурирующие полипы или опухоли полости носа и околоносовых пазух), носовое дыхание может быть улучшено медикаментозным способом, который служит для уменьшения отека слизистой оболочки полости носа, купирования блока соустьев околоносовых пазух и уменьшения объема нижних носовых раковин [3, 6].

Определенные физиологические особенности функционирования структур полости носа у детей различных возрастных групп создают предпосылки к замедлению скорости прохождения воздушной струи через полость носа, чтобы при небольшой протяженности пути от преддверия носа до гортани успеть довести состояние воздуха до физиологических параметров, необходимых для нормального функционирования нижних дыхательных путей [7].

К таким физиологическим особенностям относятся следующие положения:

- 1) нижний носовой ход становится основным проводником воздушного потока после 7 лет;
- 2) низкая и толстая носовая перегородка;
- 3) незначительная перпендикулярная пластинка решетчатой кости с окончанием ее роста к 10 годам;
- 4) отсутствие кавернозной ткани в области свободных краев носовых раковин у детей первых лет жизни;
- 5) высокая лабильность кавернозной ткани у старших детей и регуляция ее тройничным нервом, что дает блокаду

дыхания и ринорею, в том числе при смене зубов.

Ключевыми моментами в развитии синуситов являются нарушение вентиляции, дренажа и застойные явления, которые формируются в полости носа. При присоединении к этому процессу бактериальной инфекции, которая обычно появляется на 5-е сутки, у пациента развивается гнойное воспаление.

Риносинусит — заболевание слизистой оболочки в пределах узких и сложных анатомических структур, ведущее к нарушению баланса между продукцией секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах и эвакуацией секрета клетками мерцательного эпителия. При этом снижается эффективность физиологически важного мукоцилиарного очищения, что усиливает воспалительный отек околоносовых пазух с присоединением микробной флоры и ее колонизацией [8].

Согласно клиническому определению, риносинусит — воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, характеризующееся двумя и более симптомами, один из которых — блокада носа (обструкция/заложенность) или выделения из носа. В качестве возможных симптомов могут присутствовать боль или чувство давления в области лица и уменьшение или потеря обоняния.

При передней риноскопии выявляют полипы и/или слизисто-гнойные выделения преимущественно из среднего носового хода и/или отек (обструкцию) вследствие воспаления слизистой оболочки в области среднего носового хода.

Данные компьютерной томографии могут свидетельствовать об изменениях слизистой оболочки в области остиематального комплекса и/или околоносовых пазух, что не является признаком гнойного воспаления.

Диагноз острого синусита при ОРВИ ставится в случае усиления симптомов после 5 дней или продолжающихся симптомов после 10 дней заболевания с общей продолжительностью менее 12 недель.

Тяжесть риносинусита определяется пациентом самостоятельно на основании оценки по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). В соответствии с продолжительностью заболевания выделяют острый и хронический риносинусит. Для острого риносинусита характерна продолжительность менее 12 недель и полное разрешение симптомов, в то время как хронический риносинусит длится

более 12 недель без полного выздоровления и имеет склонность к обострениям.

В руководстве по ведению взрослых и детей с острым риносинуситом (ОРС) Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA) предложены сходные, но более детализированные клинические критерии постановки диагноза риносинусита. Диагноз считается правомочным при наличии не менее двух «основных» симптомов или одного «основного» и не менее чем двух «дополнительных» симптомов [9]. Таким образом, термин «риносинусит» объединяет широкий спектр заболеваний — от ОРВИ до тяжелой бактериальной инфекции.

Согласно Европейским рекомендациям по риносинуситу (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS) 2012 г., ОРС подразделяют на поствирусный ОРС, который характеризуется усилением симптомов после 5 дней или сохранением симптомов после 10 дней, но с общей продолжительностью менее 12 недель, и острый бактериальный риносинусит, который характеризуется более тяжелым течением: лихорадкой $> 38^{\circ}\text{C}$, выраженной болью в области лица, гнойным секретом в полости носа.

Основной задачей врача является определение бактериальной природы ОРС и возможности создания оттока патологического секрета. Как показывает практика, острое гнойное воспаление околоносовых пазух встречается в 3–5% случаев, в остальных случаях речь идет о вирусной природе заболевания, когда назначение системной антибактериальной терапии является неправильным.

Лечение риносинусита помимо устранения этиологического фактора состоит в купировании воспаления, прежде всего отека, приводящего к блокированию носовых ходов и обеспечению адекватного дренажа отделяемого из полости носа и околоносовых пазух [3, 10].

В Европейских рекомендациях для врачей в разделе практики по лечению синуситов отмечается, что антибиотики следует назначать только с 5-го дня, а все остальные лекарственные препараты должны назначаться с первого дня — комбинации кортикостероидов, антигистаминные препараты обязательны для больных с аллергией в анамнезе. Для взрослых пациентов деконгестанты назначаются в обязательном порядке, вопрос о месте данного класса препаратов в педиатрической практике

в Европе на данный момент остается открытым [9, 11, 12].

В клинических рекомендациях, принятых Национальной ассоциацией оториноларингологов, представлены следующие группы препаратов [8].

Основные группы препаратов, применяемых для лечения риносинуситов:

- 1) антибиотики — системно, топически, интраназально, внутриаушно;
- 2) деконгестанты — топические и системные;
- 3) мукоактивные препараты — системно, топически, интраназально, внутриаушно;
- 4) антигистаминные препараты — системно, топически;
- 5) кортикостероиды — топически.

Лечение пациентов с ОРС в большинстве случаев комплексное, и его объем во многом определяется характером и распространенностью воспалительного процесса [10, 12, 13].

Следует отметить, что большая роль в очищении полости носа и повышении эффективности использования топической терапии принадлежит средствам ирригационной терапии [14]. Использование интраназальной элиминационной терапии солевыми растворами выражено снижает лекарственную нагрузку и облегчает течение заболевания, очищая полость носа от патогенов, аллергенов и поллютантов [14].

Применение деконгестантов (сосудосуживающих препаратов) эффективно в плане купирования отека слизистой оболочки полости носа, однако предполагает ограничения в длительности приема и риск развития тахифилаксии [15].

Детям младшего возраста желательно применять препараты короткого действия из-за опасности длительной ишемии не только слизистой оболочки полости носа, но и мозга, что может провоцировать общие судороги. До одного года отношение к сосудосуживающим препаратам крайне осторожное. Рикошетный отек слизистой оболочки носа с развитием медикаментозного ринита способствует атрофии мерцательного эпителия, ведет к развитию истинных гипертрофических ринитов [4].

В условиях нарастания угрозы антибиотикорезистентности и увеличения количества осложнений вирусных риносинуситов практикующие врачи все большее внимание уделяют фитотерапии, эффективность которой также отражена в Клинических рекомендациях [8].

Одним из способов устранения заложенности носа у детей при инфекционном рините является ингаляция эфирных

маслами. Аэрозольный способ введения лекарственного вещества наиболее физиологичен, особенно в детском возрасте. Создается высокая концентрация действующего вещества непосредственно в очаге воспаления, оно накапливается в подслизистом слое в неизменном виде, так как поступает в организм, минуя печень [16].

Способ лечения болезней натуральными эфирными маслами — один из наиболее древних отраслей медицины. Еще за 3000 лет до нашей эры египтяне использовали ароматические растения в медицине и косметике. В древнеиндийских текстах Аюрведы упоминаются ароматические эфирные масла в предписаниях целебного характера [17].

Растительные биоактивные вещества, поступающие в организм через воздухоносные пути в виде летучих фракций, действуют в пределах низких природных концентраций. Большинство эфирных масел содержит терпены, сапонины или же аналогичные субстанции. Эфирные масла растений повышают число защитных иммунных клеток в 5–6 раз, обладают антигистаминным, радиопротективным действием, уменьшают уровень холестерина в крови. Практически все эфирные масла обладают бактерицидным, антисептическим и противовоспалительным действием. Состав эфирных масел определяется органическими и неорганическими веществами с широким спектром действия. Наиболее ценной составной частью эфирных масел являются азулен и хамазулен — вещества с выраженными противовоспалительными и антиаллергическими свойствами.

В настоящее время при лечении острых вирусных риносинуситов (ОРВИ) широко используются лекарственные формы для местного воздействия в виде ингаляций эфирных масел (ароматерапия). При вдыхании паров таких масел происходит бактерицидное, противовоспалительное и антисептическое воздействие, улучшается качественный состав микрофлоры верхних дыхательных путей и их проходимость, повышается местный иммунитет [18].

Достоинствами ингаляций эфирных масел являются безопасность и удобство, что позволяет применять метод для детей всех возрастных групп; максимально физиологичное введение вещества — вместе с вдыхаемым воздухом; прямое действие на слизистую оболочку органов дыхания, купирование застойных и воспалительных реакций; смягчающее действие микрочастиц масел на слизи-

стые оболочки; возможность избежать раздражения слизистой и мацерации кожных покровов, развивающихся при длительном применении лекарственных средств в полости носа [19].

Современный способ проведения ингаляции — использование пластырей, содержащих эфирные масла. Одним из средств, содержащих эфирные масла, является пластырь-ингалятор Дыши, клеящийся на одежду. В его состав входят натуральные эфирные масла мяты, эвкалипта, лаванды, пихты, терпентиновое масло и левоментол, которые обладают противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным, болеутоляющим и тонизирующим действием. Пластырь применяется в качестве симптоматического средства в составе комплексной терапии ОРВИ. После удаления защитного покрытия эфирные масла испаряются с поверхности пластыря, уничтожают патологические микроорганизмы, находящиеся в воздухе, за счет чего снижается риск их попадания в организм человека. Терапевтическое действие пластыря обусловлено свойствами эфирных масел, входящих в его состав. Один пластырь может действовать до 8 часов.

На базе РНИМУ им. Н. И. Пирогова было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности пластыря-ингалятора Дыши в терапии острого инфекционного ринита/ринофарингита у детей. Под амбулаторным наблюдением находились 60 пациентов с диагнозом «острый инфекционный ринит/ринофарингит» в возрасте от 3 до 7 лет: 1-я группа (30 человек) использовала пластырь Дыши и получила стандартную терапию, 2-я группа (30 человек) получала только стандартную терапию. Полученные результаты позволили сделать выводы, что добавление пластыря-ингалятора Дыши к комплексной терапии острого инфекционного ринита/ринофарингита способствует:

- более быстрому купированию симптомов ринита в целом;
- более эффективному купированию отека слизистой оболочки полости носа;
- улучшению носового дыхания;
- повышению качества ночного сна ребенка и родителей благодаря улучшению носового дыхания ночью;
- сокращению длительности заболевания на 16% и на 16,2% от количества дней, пропущенных по болезни в детском образовательном учреждении.

Не было зафиксировано ни одной аллергической реакции или других неже-

лательных явлений на фоне применения пластыря-ингалятора Дыши [20].

В исследовании, проведенном Е.И. Даниловой и соавт. [1], была показана выраженная клиническая эффективность пластыря-ингалятора Дыши при его использовании в комплексной терапии острых респираторных заболеваний у детей. Применение пластыря способствует облегчению таких симптомов, как заложенность носа (на 6-й день лечения выраженность затруднения носового дыхания на фоне применения пластыря Дыши была в 1,5 раза ниже, чем на фоне стандартной терапии), ночной и дневной кашель (на 6-й день лечения выраженность дневного и ночного кашля на фоне применения пластыря Дыши была в 1,9–2,1 раз ниже, чем в контрольной группе), а также их более быстрому устранению. Кроме того, отмечено сокращение потребности в сосудосуживающих средствах на 48%. Пластырь-ингалятор Дыши хорошо переносится детьми, удобен в применении, не инвазивен, не требует использования аппаратуры для проведения ингаляций, безопасен (не было зафиксировано аллергических и других побочных реакций при использовании пластыря) и на сегодняшний день может быть рекомендован в составе терапии острых респираторных инфекций у детей.

Э.Э. Локшина и соавт. [2] представили результаты собственного исследования, целью которого являлась оценка безопасности, переносимости и лечебной эффективности пластыря-ингалятора Дыши при лечении ОРЗ у детей. Авторы отмечают, что всем родителям и пациентам понравилась форма пластыря Дыши в виде наклейки на одежду, однако при первом применении пришлось убеждать 3 детей (15%) младшего возраста использовать ее. Все родители отметили, что пластырь Дыши хорошо крепится к одежде. При первом применении в 4 случаях (20%) запах наклейки родители оценили как резковатый, однако это не потребовало отмены использования пластыря. При повторном применении пластыря-ингалятора Дыши замечаний не было. В одном случае (5%) при использовании пластыря-ингалятора Дыши на одежду в проекции грудины был отмечен приятный согревающий эффект.

В ходе наблюдения аллергических реакций и/или развития бронхообструктивного синдрома (БОС) отмечено не было, в том числе и у пациентов с отягощенным анамнезом в отношении БОС. Других нежелательных явлений в ходе

исследования также выявлено не было. При катamnестическом наблюдении 3 многолетних семей отмечен хороший профилактический эффект применения пластыря-ингалятора Дыши при семейном контакте с больными ОРЗ, больше выраженный у детей до 5 лет.

Назначение пластыря-ингалятора Дыши с первых часов заболевания ОРЗ способствовало:

- 1) улучшению носового дыхания с первых часов наблюдения в 90% случаев, при этом 75% детей не потребовалось дополнительного назначения сосудосуживающих препаратов;
- 2) спокойному сну детей в ночное время, отсутствовала необходимость в использовании сосудосуживающих препаратов на ночь у 95% детей;
- 3) более быстрому купированию катаральных симптомов, полное устранение симптомов наблюдалось у 95% пациентов к 7-му дню терапии (в контрольной группе только у 20% пациентов).

Достоверное снижение потребности в назначении сосудосуживающих препаратов на фоне применения пластыря-ингалятора Дыши уменьшает лекарственную нагрузку на пациента и количество нежелательных явлений на фоне их применения.

Пластырь-ингалятор Дыши продемонстрировал хорошую эффективность, переносимость и безопасность использования в комплексной терапии у детей при острой респираторной инфекции с 2 лет [2].

С целью профилактики ОРВИ используется композиция масло Дыши с подобранными в определенной концентрации эфирными маслами. Препарат используется для пассивных ингаляций. В его состав входят натуральные чистые эфирные масла растительного происхождения: можжевельное, гвоздичное, винтергриновое, каепутовое, эвкалиптовое, левоментол и мятное масло, которые обладают противовоспалительным, антисептическим, антибактериальным эффектом.

Состав композиции эфирных масел Дыши (в процентном соотношении, в 10 мл)

Содержание в 10 мл:

- масло мятное (без ментола) 35,45%;
- масло эвкалиптовое 35,45%;
- масло каепутовое 18,50%;
- левоментол 4,10%;
- масло винтергриновое 3,70%;
- масло можжевельное 2,70%;
- масло гвоздичное 0,10%.

Использование смеси эфирных масел в виде ингаляций открывает новые воз-

можности в профилактике ОРВИ [16]. С методологической точки зрения это можно назвать коллективной «пассивной» (т.е. не требующей применения специальной аппаратуры) ингаляцией. Существует несколько вариантов применения масла Дыши в организованных детских коллективах:

1. 5–6 капель масла капнуть в чашу аромалампы, предварительно заполненную водой. Снизу чаши ставится свеча-таблетка, пламя которой нагревает воду, и происходит медленное испарение масла.
2. 5–6 капель препарата капнуть в небольшой керамический сосуд (или нанести на вату) и расположить на радиаторе. Под действием тепла эфирные масла будут испаряться и распространяться по комнате.
3. 5–6 капель препарата капнуть в небольшое количество воды, затем этот раствор разбрызгать с помощью пульверизатора по комнате за 1–2 мин до прихода детей.

Сеанс ароматерапии лучше всего проводить в течение 10–15 мин 1 раз в день на протяжении всего эпидемиологического периода ОРВИ. Ингаляционный способ введения лекарства является самым физиологичным и доступным в применении у детей всех возрастных групп как с лечебной, так и с профилактической целью при ОРВИ и коллективно, и индивидуально.

Эффективность масла Дыши в профилактике ОРВИ была доказана в исследовании, проведенном А.Д. Петрушиной и соавт. Среди здоровых дошкольников старшей группы детского сада (3–4 года), проходивших профилактический курс ингаляций маслом Дыши в течение 6 мес, отмечено снижение числа случаев ОРВИ на 65% по сравнению с группой контроля [17].

В исследовании, посвященном определению эффективности использования комплекса эфирных масел при лечении острого ринита у детей, выявлено, что монотерапия маслом Дыши при легких формах ринита у детей младшего возраста эффективна в 86,4% случаев. Только 14,3% пациентов использовали топические (интраназальные) препараты, обладающие сосудосуживающим действием. Препарат хорошо переносится, не отмечено случаев непереносимости или развития нежелательных побочных эффектов на фоне его применения ни у одного из наблюдаемых детей [21].

При лечении ринита у детей от 3 до 15 лет (исследование на базе РНИМУ им. Н.И. Пирогова) использовалась

монотерапия маслом Дыши. По результатам исследования выявлено снижение отека на 70%, гиперемии слизистой оболочки полости носа — на 82%, нарушений носового дыхания — на 58%, количества выделений из носа — на 82% [16].

Одним из недостатков пассивных ингаляций является сложность их применения в местах общего пользования, общественном транспорте — именно там, где может произойти контакт ребенка с возбудителем. Решить эту проблему поможет улучшенный вариант выпуска масла Дыши с браслетом, который скоро появится в аптеках. Совместно с маслом Дыши в упаковку будет вложен специальный браслет, на который можно будет нанести масло Дыши и затем надеть на руку ребенка. Таким образом, маслом Дыши становится пользоваться еще удобнее, чем раньше, особенно в общественных местах (в саду, в школе, в общественном транспорте и т. п.).

Заключение

Проблема ОРВИ у детей в целом и острых вирусных риносинуситов в частности остается крайне актуальной в настоящее время. Острые респираторные заболевания у детей представляют не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему, прежде всего из-за широкой распространенности. Наиболее высокий уровень заболеваемости респираторными инфекциями наблюдается у детей дошкольного возраста, посещающих организованные коллективы. При возникновении острых респираторных заболеваний часты осложнения — свыше 10% вирусных риносинуситов заканчиваются бактериальными осложнениями.

Перспективным и рациональным для лечения острых вирусных риносинуситов и профилактики бактериальных осложнений является ингаляционное использование эфирных масел. Комплексный препарат масло Дыши, имеющий в составе натуральные чистые эфирные масла растительного происхождения: можжевельное, гвоздичное, винтергриновое, каепутовое, эвкалиптовое, левоментол и мятное масло, которые обладают противовоспалительным, антисептическим, антибактериальным эффектом, в форме капель для ингаляций и новой формы доставки препарата — браслета — эффективен и безопасен. Проведенные исследования показывают его эффективность в качестве средства профилактики острых респираторных заболеваний (число ОРВИ снижается на 65%). Эффективным средством для устране-

ния симптомов острого инфекционного ринита и ОРВИ является пластырь-ингалятор Дыши. Проведенные клинические исследования показывают достоверно выраженное улучшение носового дыхания с первых часов применения, улучшение качества сна у детей в ночное время, быстрое купирование катаральных симптомов (к 7-му дню терапии полное устранение симптомов наблюдалось у 95% пациентов, в то время как в контрольной группе — только у 20%), облегчение течения заболевания. Применение пластыря-ингалятора Дыши способствует уменьшению длительности ринита на 16%. Использование пластыря Дыши позволяет снизить лекарственную нагрузку и уменьшить потребность в сосудосуживающих препаратах на 48%, а значит, и количество нежелательных явлений на фоне их применения.

Таким образом, рациональная и своевременная терапия острого вирусного риносинусита у детей позволяет значительно уменьшить частоту осложнений, улучшить состояние ребенка, способствуя восстановлению нормального питания и сна. ■

Литература

1. Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Суменко В. В., Игнатова Т. Н. и др. Эффективность использования ингаляций эфирных масел у детей с острыми респираторными заболеваниями // Доктор.Ру. 2017. № 4 (133): с. 22–27.
2. Локшина Э. Э., Рычкова Т. И., Зайцева О. В. Новые возможности ингаляционной терапии эфирными маслами при острых респираторных заболеваниях у детей // Медицинский совет. 2018. № 2. С. 76–82.
3. Гаращенко Т. И. Пороки развития внутриносовых структур и риносинуситы у детей // Вестник оторинолар. 1996. № 5. С. 15–18.
4. Богомилский М. Р., Чистякова В. Р. Детская оториноларингология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
5. Бойкова Н. Э. Современная концепция терапии острых и хронических воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух у детей // Медицинский совет. 2018. № 11. С. 66–71.
6. Wald E. R., Guerra N., Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications // Pediatrics. 1991; 87: 129–133.
7. Revai K., Dobbs L. A., Nair S. et al. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age // Pediatrics. 2007; 119 (6): e1408–1412.
8. Рязанцев С. В., Карнеева О. В., Гаращенко Т. И., Гуров А. В., Свиштушкин В. М., Спова К. И., Казанова А. В., Максимова Е. А. Острый синусит. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М., 2016. 30 с.

9. Карнеева О. В., Полунина Т. А. Современные особенности течения и лечения риносинуситов у детей // Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 4. С. 136–141.
10. Гаращенко Т. И., Строчунский Л. С. Антибактериальная терапия ЛОР заболеваний в детском возрасте. В кн.: Детская оториноларингология / Под ред. М. Р. Богомилского, В. Р. Чистяковой. М.: Медицина, 2005. С. 299–317.
11. Stenner M., Rudack C. Diseases of the nose and paranasal sinuses in child GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2014; 13: Doc10. Published online. 2014 Dec 1. DOI: 10.3205/cto000113.
12. Cevc G. Differential diagnosis and proper treatment of acute rhinosinusitis: Guidance based on historical data analysis // Allergy & Rhinology. 2017; 8 (2): e45–e52. DOI: 10.2500/ar.2017.8.0206.
13. Rotter N. Evidence and evidence gaps in therapies of nasal obstruction and rhinosinusitis // GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery. 2016; 15: Doc06. DOI: 10.3205/cto000133.
14. Носуля Е. В., Винников А. К., Ким И. А. Ирригационная терапия: актуальность и эффективность // РМЖ. 2011. Т. 19. № 8. С. 490–493.
15. Jaume F., Quintó L., Alobid I., Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study) // BMJ Open. 2018; 8 (1): e018788. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018788.
16. Радциг Е. Ю., Богомилский М. Р., Лаберко Е. Л., Ермилова Н. В. Взаимосвязь возрастных особенностей строения слизистой оболочки полости носа и способов введения препаратов для лечения острого инфекционного ринита у детей и подростков // Педиатрия. 2012; 91: 4: 84–88.
17. Петрушина А. Д., Никогосян А. С., Кайб И. Д., Мальченко Л. А., Ушакова С. А. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей // Вопросы современной педиатрии. 2012; 11: 32.
18. Лавренова Г. В. Вдыхая дивный аромат. Ароматерапия — приятный и легкий способ лечения. СПб: АСТ, 2005.
19. Ермилова Н. В., Радциг Е. Ю., Богомилский М. Р. Использование ингаляций комплексом эфирных масел для профилактики и терапии симптомов ОРВИ у детей // Вестник оторинолар. 2010; 5: 68–70.
20. Радциг Е. Ю., Ермилова Н. В., Заварохин С. И., Евсикова М. М. Инфекционный ринит: можно ли ускорить нормализацию носового дыхания? // Педиатрия. 2016. № 95 (5). С. 86–90.
21. Котова Е. Н., Пивнева Н. Д. Эфирные природные масла в лечении острых ринитов у грудных детей // Вестник оторинолар. 2014. № 1. С. 52–54.

Дыши®

В СЕЗОН ПРОСТУД

Пластырь-ингалятор Дыши® Для облегчения дыхания при насморке



Способствует быстрому устранению симптомов ринита и ОРИ^{1,2,3}:

- Улучшает носовое дыхание с первых часов наблюдения.
- Эффективно купирует отек слизистой полости носа.
- Облегчает дневной и ночной кашель.
- Улучшает качество ночного сна при насморке.



Сокращает потребность в сосудосуживающих средствах на 48 %.²

Не отмечено побочных эффектов и аллергических реакций.^{1,2,3}

2+

Действует до 8 часов

АКВИОН | Доказанная эффективность

Подробная информация на сайте maslo-dishi.ru.

¹ Радциг Е. Ю., Ермилова Н. В., Заварохин С. И., Евсикова М. М. Инфекционный ринит: можно ли ускорить нормализацию носового дыхания? // Педиатрия. – 2016. – № 95(5). – С. 86–90.

² Данилова Е. И., Трусова О. Ю., Суменко В. В., Игнатова Т. Н. и др. Эффективность использования ингаляций эфирных масел у детей с острыми респираторными заболеваниями // Доктор.Ру. – 2017. – № 4 (133).

³ Локшина Э. Э., Рычкова Т. И., Зайцева О. В. Новые возможности ингаляционной терапии эфирными маслами // Медицинский совет. – 2018. – № 2

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ

Место карбоцистеина в амбулаторной педиатрической практике

Ю. Л. Мизерницкий*, ¹, доктор медицинских наук, профессор
И. М. Мельникова**, доктор медицинских наук

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

** ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, Ярославль

Резюме. В статье представлены сведения о современной мукоактивной терапии карбоцистеином при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях, механизмах действия этого лекарственного средства, данных экспериментальных и клинических исследований, месте карбоцистеина в амбулаторной педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, острые и хронические заболевания органов дыхания, мукоактивная терапия, мукорегуляторы, карбоцистеин.

Role of carbocysteine in outpatient pediatric practice

Yu. L. Mizernitsky, I. M. Melnikova

Abstract. The article covers the information on modern mucoactive carbocysteine therapy in acute and chronic bronchopulmonary diseases, mechanisms of the effect made by these preparations, findings of experimental and clinical studies, role of carbocysteine in outpatient pediatric practice.

Keywords: children, acute and chronic diseases of pulmonary tract, mucoactive therapy, mucoregulators, carbocysteine.

Нарушение процессов секреции слизи дыхательных путей является важной составляющей в патогенезе как острых, так и хронических бронхолегочных заболеваний, обуславливая закономерные клинические проявления [1–3]. Недавние исследования показали, что воспаление и оксидативный стресс являются ведущими пусковыми механизмами гиперпродукции и секреции слизи дыхательных путей, что тесно коррелирует с исходами респираторных заболеваний. Многими врачебными сообществами мира официально признано, что гиперсекреция слизи респираторного тракта играет существенную роль при заболеваниях органов дыхания [4].

Поэтому муколитическая терапия является неременной составляющей в лечении острых и хронических заболеваний органов дыхания у детей [1]. В педиатрической практике широко используют как традиционные, растительные средства, так и препараты синтетического происхождения [2]. К наиболее передовому классу мукоактивных препаратов непрямого действия, обладающих одновременно мукорегуляторными и муколитическими свойствами, относятся карбоцистеин и его производные [1, 2]. Ранее мы уже обращали внимание педиатров на эту перспективную группу препаратов [1, 5–9].

Карбоцистеин был синтезирован в 1930 г. и с 1960 г. применяется при респираторных заболеваниях в качестве мукорегулятора. Мукорегуляторный эффект карбоцистеина обусловлен нормализацией секреторной функции железистых клеток. Карбоцистеин влияет на активность фермента бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов: сиаловой транс-

феразы, которая регулирует баланс между сиаломуцинами и фукумуцинами. В ходе экспериментальных исследований на моделях животных было показано, что карбоцистеин увеличивает транспорт хлоридов в эпителии дыхательных путей, что является одним из механизмов его мукорегуляторного эффекта [10]. Было отмечено, что карбоцистеин ингибирует ФНО- α -индуцированное увеличение вязкости и сиалил-Льюис х-эпитопы на MUC5AC белке слияния. Полученные данные свидетельствуют о том, что карбоцистеин способствует нормализации вязкости слизи за счет нормализации содержания фукозы и сиаловой кислоты в муцинах дыхательных путей [11]. Благодаря чему положительно влияет на мукоцилиарный транспорт, восстанавливает структуру дыхательного эпителия [1, 11]. Под действием карбоцистеина происходит регенерация слизистой оболочки, редукция количества бокаловидных клеток, особенно в терминальных бронхах, и, как следствие, уменьшается выработка слизи, активизируется деятельность реснитчатого эпителия, ускоряется мукоцилиарный клиренс, что способствует более быстрому купированию воспаления [13]. Последнее достигается тем, что карбоцистеин обладает противовоспалительной активностью: как прямой (кинин-ингибирующая активность сиаломуцинов), так и не прямой (улучшение капиллярной перфузии, микроциркуляции) [10–12, 14].

Анализ данных современных клинических и экспериментальных исследований свидетельствует о выраженной противовоспалительной и антиоксидантной активности карбоцистеина [12, 14]. Препараты карбоцистеина способствуют уменьшению миграции провоспалительных цитокинов в дыхательные пути, восстановлению поврежденного эндотелия и связанной с этим кашлевой чувствительности [15].

¹ Контактная информация: yulmiz@mail.ru

В результате экспериментального исследования было доказано, что препараты карбоцистеина обладают защитным эффектом при оксидантном стрессе, снижая активность воспаления, вызванного активными формами кислорода. В ходе сравнительной оценки различных методов отхаркивающей терапии у больных с бронхиальной астмой было установлено, что после курса карбоцистеина кашлевой порог по данным функционального теста с капсаицином имел достоверно более высокий уровень, чем после лечения амброксолом или плацебо [15]. Карбоцистеин ингибирует адгезию патогенных бактерий к эпителию дыхательных путей, чем способствует снижению бактериального обсеменения респираторного тракта [16]. Карбоцистеин изменяет поверхностную структуру *Streptococcus pneumoniae*, что приводит к снижению его фиксации на клетках респираторного эпителия [17]. В результате исследования выявлено, что под влиянием карбоцистеина происходит уменьшение адгезивных свойств эпителия верхних дыхательных путей, т. е. снижается количество захваченных клетками *Haemophilus influenzae*, что, по мнению авторов, может способствовать снижению частоты респираторных инфекций [18]. Клинический опыт свидетельствует, что карбоцистеин хорошо сочетается с ингаляционными глюкокортикоидными и бронхолитиками, повышает эффективность антибактериальной терапии [5]. Было доказано, что, при одновременном применении карбоцистеина и амоксициллина при обострении хронического бронхита, содержание антибиотика в бронхиальном секрете у больных существенно увеличивается, что обеспечивает синергичный эффект и лучшую эрадикацию патогенных микроорганизмов [16].

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что карбоцистеин снижает экспрессию рецепторов к человеческому вирусу гриппа в эпителиальных клетках дыхательных путей путем торможения фактора NF-κB и увеличения уровня pH в эндосомах клеток [19]. Результаты экспериментального исследования свидетельствуют о том, что карбоцистеин уменьшает воспалительные процессы в дыхательных путях и гиперпродукцию слизи при воздействии условного стимула (табачный дым) после заражения вирусом гриппа через активацию NF-E2-связанного фактора [20]. Как показали японские ученые, карбоцистеин ингибирует развитие риновирусной инфекции в эпителиальных клетках трахеи человека [21]. Он оказывает влияние на воспалительный процесс в респираторном тракте при вирусной инфекции путем уменьшения выработки ИЛ-6, ИЛ-8, растворимых форм молекул межклеточной адгезии (ICAM-1). Имеются данные об устойчивом повышении уровня секреторного иммуноглобулина А на фоне приема карбоцистеина, сохраняющемся длительное время после окончания лечения [5, 16, 22].

Действие карбоцистеина проявляется на всех уровнях респираторного тракта: как на уровне слизистой оболочки бронхиального дерева, так и носоглотки, носовых пазух и среднего уха [1, 3, 23, 24]. Прямым показанием для применения карбоцистеина является кашель с вязкой, трудноотделяемой мокротой [5, 23].

Карбоцистеин восстанавливает вязкость и эластичность слизи, улучшает мукоцилиарный клиренс, восстанавливает секрецию IgA. Плохая растворимость и низкий уровень pH потребовали разработки адаптированной лекарственной формы [1, 5, 6, 25, 26].

В частности, сироп Флюдитек® представляет собой хорошо забуференный раствор карбоцистеина, который выпускается в виде 5% (для взрослых) и 2% (для детей) сиропа с приятным вкусом. По данным Г.Л.Баясинской и соавт., при лечении

препаратом Флюдитек® (в сравнении с амброксолом) у детей до 5 лет достоверно уменьшалась средняя продолжительность бронхообструктивного синдрома и кашля, а также длительность госпитализации [27]. При обследовании детей с острыми респираторными инфекциями (ОРИ) нижних дыхательных путей в возрасте от 2 до 12 лет, получавших карбоцистеин (Флюдитек®) (основная группа) и ацетилцистеин (контрольная группа), Н.А.Соловьевой и соавт. показана более высокая клиническая эффективность терапии, подтверждена безопасность и хорошая переносимость мукоактивной терапии в основной группе [24].

В результате сравнительной оценки клинической эффективности карбоцистеина (Флюдитек®) и отхаркивающих растительных препаратов выявлено, что карбоцистеин высокоэффективен и безопасен у детей с повторными респираторными инфекциями нижних дыхательных путей в возрасте от 2 до 17 лет. Отмечено, что назначение карбоцистеина в первые дни заболевания достоверно уменьшало его длительность и продолжительность госпитализации, уменьшало длительность кашля и влажных хрипов в легких, способствовало повышению местного иммунитета (sIgA), в отличие от пациентов группы сравнения [5, 25].

В ходе сравнительного исследования у детей от 3 до 8 лет с заболеваниями верхних дыхательных путей (ринит, аденоидит), получавших карбоцистеин, показана более высокая его клиническая эффективность в виде отхождения и уменьшения назального секрета, уменьшения отека слизистой носа, нормализации носового дыхания и данных эксфолиативной цитогаммы назального секрета по сравнению с пациентами контрольной группы (без применения муколитиков) [28]. Сходные данные получены авторами, определявшими эффект препарата Флюдитек® в комбинации с антибактериальной терапией (антибиотики пенициллинового ряда, цефалоспорины 3-го поколения и макролиды) и деконгестантами у детей с острым риносинуситом, острым экссудативным средним отитом, острым ринофарингитом [29].

Следует отметить, что имеются многочисленные публикации о высокой терапевтической эффективности карбоцистеина у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (снижение частоты обострений и улучшение качества жизни пациентов) [30, 31]. В ходе клинического исследования пациентов с хроническим бронхитом установлено, что в результате терапии с включением карбоцистеина в 3,5 раза снижается вязкость мокроты, на 4-й день от начала лечения восстанавливается мукоцилиарный транспорт, имеется стойкий эффект «последствия» в течение 8 дней после окончания терапии [32]. Имеющийся у карбоцистеина эффект «последствия» позволяет рекомендовать его курсами при хронических заболеваниях легких, требующих длительной мукоурегулирующей терапии. Данные многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что при применении карбоцистеина отсутствует риск чрезмерного разжижения мокроты [1, 3, 5–9, 25, 27, 32].

По данным клинических исследований карбоцистеин имеет высокий профиль безопасности [31]. В систематическом кохрановском обзоре 34 исследований, включавших 2064 ребенка старше двух лет, с целью определения эффективности и профиля безопасности муколитиков при ОРИ был сделан вывод о безопасности карбоцистеина у детей старше двух лет [33].

Подчеркнем, что подбор мукоурегуляторов особенно важен в терапии заболеваний нижних дыхательных путей у детей раннего и дошкольного возраста, так как склонность к экссудации и отеку слизистой оболочки бронхов, выраженная

гиперпродукция и повышенная вязкость слизи, узость дыхательных путей являются при этом основными патогенетическими факторами.

Анализ современной литературы показал высокую эффективность и безопасность назначения карбоцистеина при следующих заболеваниях: 1) острые, особенно повторные, рецидивирующие и затяжные респираторные инфекции нижних дыхательных путей, сопровождающиеся диффузными влажными хрипами в легких, гиперпродукцией мокроты; 2) острый бронхообструктивный синдром при ОРВИ (в сочетании с бронхолитическими средствами), сопровождающийся вязкой, трудноотделяемой мокротой, ухудшением ее эвакуации; 3) хронический бронхит.

Положительный мукоактивный эффект достигается при комплексном лечении, включающем лечебно-охранительный режим, достаточную гидратацию, рациональную диету, этиотропную терапию (по показаниям противовирусные препараты, антибиотики). С целью улучшения дренажной функции нижних дыхательных путей используется кинезитерапия, дыхательная гимнастика.

В целом карбоцистеин является современным мукоактивным препаратом с мукорегулирующим эффектом, что выводит его в ряд наиболее востребованных при лечении как острой, так и хронической, рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей. ■

Литература

- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: ИД «Медпрактика-М», 2013. 120 с.
- Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей. Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / Под общ. ред. Царегородцева А.Д., Таболина В.А. Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / Под ред. Каганова С.Ю. М.: Медпрактика-М, 2002. С. 7: 123–140.
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 152.
- Shen Y., Huang S., Kang J. et al. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition) // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13: 399–397.
- Ермакова И.Н., Мизерницкий Ю.Л. Карбоцистеин (Флюдитек) в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей // *Земский врач*. 2012; 5 (16): 12–16.
- Мизерницкий Ю.Л. Карбоцистеины в современной терапии заболеваний легких у детей // *Рос. вестн. перинатол. и педиатрии*. 2016; 61 (5): 19–23.
- Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Проблема табакокурения у подростков и обоснование роли антисмокинг-программ в профилактике респираторной патологии и реабилитации хронических заболеваний легких // *Детская и подростковая реабилитация*. 2011; 2 (17): 52–60.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожаргалова Б.Ц. и соавт. Клиническая эффективность лизиновой соли карбоцистеина при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях у детей // *Вопр. практ. педиатрии*. 2011; 6 (5): 69–64.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожаргалова Б.Ц. и соавт. Муколитическая терапия при заболеваниях нижних дыхательных путей // *Врач*. 2009; 12: 78–82.
- Hooper C., Calvert J. The role for S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) in the management of chronic obstructive pulmonary disease // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3 (4): 659–669.
- Ishibashi Y., Takayama G., Inouye Y., Taniguchi A. Carbocysteine normalizes the viscous property of mucus through regulation of fucosylated and sialylated sugar chain on airway mucins // *Eur J Pharmacol*. 2010, Sep 1; 641 (2–3): 226–228.
- Yoshida M., Nakayama K., Yasuda H. et al. Carbocysteine inhibits oxidant-induced apoptosis in cultured human airway epithelial cells // *Respirology*. 2009. № 14 (7): 1027–1034.
- Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких // *РМЖ*. 2007. 15 (5): 357–360.
- Maccio A., Madeddu C., Panzone F., Mantovani G. Carbocysteine: clinical experience and new perspectives in the treatment of chronic inflammatory diseases // *Expert Opin Pharmacother*. 2009. 10 (4): 693–703.
- Ishiura Y., Fujimura M., Yamamori C. et al. Effect of carbocysteine on cough reflex to capsaicin in asthmatic patients // *Br J Clin Pharmacol*. 2003. 55 (6): 504–510.
- Houtmeyers E., Gosselink R., Gayan-Ramirez G., Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance // *Eur Respir J*. 1999, Aug; 14 (2): 452–467.
- Suer E., Sayrac S., Sarinay E. et al. Variation in the attachment of *Streptococcus pneumoniae* to human pharyngeal epithelial cells after treatment with S-carboxymethylcysteine // *J Infect Chemother*. 2008, Aug; 14 (4): 333–336.
- Ndour C., Ahmed K., Nakagawa T. et al. Modulating effects of mucoregulating drugs on the attachment of *Haemophilus influenzae* // *Microb. Pathog*. 2001. 30 (3): 121–127.
- Yamaya M., Nishimura H., Shinya K. et al. Inhibitory effects of carbocysteine on type A seasonal influenza virus infection in human airway epithelial cells // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010, Aug; 299 (2): 160–168.
- Yageta Y., Ishii Y., Morishima Y. et al. Carbocysteine reduces virus-induced pulmonary inflammation in mice exposed to cigarette smoke // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014, May; 50 (5): 963–973.
- Yasuda H., Yamaya M., Sasaki T. et al. Carbocysteine inhibits rhinovirus infection in human tracheal epithelial cells // *Eur. Respir. J*. 2006. 28 (1): 51–58.
- Богданова А.В. Эффективность препарата Флуифорт в лечении рецидивирующего и хронического бронхитов у детей // *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*. Вып. 5. М., 2005: 77–79.
- Majima Y., Kuroki Y., Hirakawa K. et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp // *Auris Nasus Larynx*. 2012, Feb; 39 (1): 38–37.
- Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А. Мукоактивная терапия при лечении острых респираторных инфекций у детей // *Практическая медицина*. 2013. 6 (75): 188–195.
- Ермакова И.Н. Эффективность препарата флюдитек при лечении острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // *Педиатрия*. 2007; 1: 93–100.
- Делягин В.М., Быстрова Н.Ю. Антибактериальные и мукоактивные препараты. М.: Алтис, 1999. С. 70.
- Балаянская Г.Л., Тимаков Е.Ю. Опыт применения препарата флюдитек при лечении острых обструктивных бронхитов у детей раннего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2010. 55 (4): 45–49.
- Тарасова Г.Д., Иванова Т.В., Протасов П.Г. Флюдитек в лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // *Российская оториноларингология*. 2005. 6 (19): 77–81.
- Балаянская Г.Л., Люманова С.Р., Ланда Р.И. Значение мукоактивной терапии в лечении острых синуситов у детей // *Рос. оториноларингол*. 2006. № 6 (25): 84–86.
- Esposito A., Valentino M.R., Bruzzese D. et al. Effect of carbocysteine in prevention of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (CAPRI study): an observational study // *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2016. DOI: 10.1016/j.pupt.2016.03.003.
- Бережной В.В., Гляделова Н.П. Мукорегуляторные препараты в терапии кашля при респираторной патологии у детей (обзор литературы) // *Современная педиатрия*. 2015. 8 (72): 57–66.
- Braga P.C., Allegra L., Rampoldi C. et al. Long-lasting effects on rheology and clearance of bronchial mucus after short-term administration of high doses of carbocysteine-lysine to patients with chronic bronchitis // *Respiration*. 1990; 57 (6): 353–358.
- Chalumeau M., Duijvestijn Y.C. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013, May 31; (5): CD003124.

Мокрота, кашель, синусит?^{1, 5} На помощь Флюдитек спешит!



1

Способствует переходу непродуктивного кашля в продуктивный^{2, 4, 6}

2

Сокращает продолжительность кашля и респираторного заболевания²⁻⁴

Сироп для детей в возрасте 2–5 лет: 5 мл, 2 раза в день, **старше 5 лет:** 5 мл, 3 раза в день¹.

INNOTECH
RUSSIA

ООО «ИННОТЕК», тел.: +7 (495) 640 04 58, www.innotech.ru, www.fluditec.ru

Информация для сотрудников здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Флюдитек. 2. При приеме карбоцистеина (Флюдитека) сухой кашель у пациентов быстрее переходил в продуктивный (влажный) и его длительность была меньше. Ермакова И.Н., Мизерницкий Ю.Л. Карбоцистеин (Флюдитек) в комплексной терапии рецидивирующих респираторных инфекций нижних дыхательных путей у детей. Замский врач. 2012; 5 (16): 17–21. 3. Тарасова Г.В. Возможности использования муколитической терапии. Фарматека. 2015; 14: 81–85. 4. Сокращает длительность острого обструктивного бронхита в 1,4 раза. Балясинская Г.Л., Тимакова Е.Ю. Опыт применения препарата Флюдитек при лечении острых обструктивных бронхитов (ООБ) у детей раннего возраста. Современная педиатрия. 2010; 5(33): 98–102. 5. Кашель как симптом воспалительных заболеваний органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой трудноотделимой мокроты. 6. Ермакова И.Н., Мизерницкий Ю.Л., Кривошеина Е.Л. Влияние мукорегуляторов на состояние местного иммунитета дыхательных путей и уровень межклеточных взаимодействий при комплексном лечении ОРВИ у детей с бронхиальной астмой. Вопросы практической педиатрии. 2009; 4(2): 17–21. 7. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Дифференцированная муколитическая терапия при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях в педиатрической практике. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 4: 23–30.

Терапия кашля у детей с острыми респираторными инфекциями: как сделать обоснованный выбор

В. А. Булгакова, доктор медицинских наук

ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ, Москва

Резюме. В статье обсуждаются методы терапевтического воздействия при нарушениях транспорта слизи и улучшения дренажных функций дыхательных путей при острых респираторных инфекциях у детей. Рассмотрен механизм действия ацетилцистеина при лечении острых воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей.

Ключевые слова: дети, острая респираторная инфекция, кашель, лечение, муколитики, ацетилцистеин.

Cough therapy in children with acute respiratory infections: how to make an informed choice

V. A. Bulgakova

Abstract. The article discusses the methods of therapeutic influence in the case of transport disorders and improvement of the drainage functions of the respiratory tract in acute respiratory infections in children. The mechanism of action of acetylcysteine in the treatment of acute inflammatory diseases of the respiratory tract in children is considered.

Keywords: children, acute respiratory infection, cough, treatment, mucolytics, acetylcysteine.

Кашель у детей — самый распространенный и наиболее раздражающий родителей симптом, беспокоящий и побуждающий их обращаться за медицинской помощью. Наиболее частой причиной, вызывающей кашель у детей, являются острые респираторные инфекции (ОРИ). По данным зарубежной статистики, две трети детей младше 5 лет хотя бы один раз в год посещают педиатров с симптомами простуды, при этом три четверти из них беспокоит кашель [1]. Кашель также и самый длительный симптом ОРИ, продолжительность которого по данным эпидемиологических исследований у 35–40% детей школьного возраста составляет 10 дней, а у 10% детей дошкольного возраста сохраняется до 25 дней [2].

При ОРИ кашель возникает вследствие катарального воспаления слизи-

стых оболочек верхних дыхательных путей (глотки, гортани, трахеи), накопления слизи, раздражения рецепторного аппарата [3]. Характер кашля зависит от локализации воспалительного процесса, этиологического фактора. При фарингите, трахеите кашель постоянный, изнуряющий, часто сухой, мучительный, с неприятными ощущениями в глотке, болями в горле, за грудиной. Более глубокий влажный кашель с отхождением мокроты отмечается у детей с трахеобронхитом, бронхитом.

При гриппе кашель вначале сухой, но на 3–4 день заболевания становится влажным. При аденовирусной, бокавирусной и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции кашель влажный с первого дня заболевания, сочетается с обильным серозным отделяемым из носа, конъюнктивитом [4, 5].

Кашель часто бывает при риносинусите (как остром, так и хроническом) и аденоидите. В настоящее время считается, что практически

любая вирусная ОРИ в той или иной степени сопровождается воспалением околоносовых пазух и ринолгическими симптомами. Признаки риносинусита по данным исследований с использованием компьютерной томографии выявляются в 95% случаев острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [6]. Одним из важнейших звеньев патогенеза риносинусита является нарушение равновесия между продукцией секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах и эвакуацией секрета клетками мерцательного эпителия. При риносинусите и аденоидите обычно возникает затяжной кашель с вязким, густым секретом, главным образом за счет ретроназального или постназального затекания слизи (postnasal drip syndrom — синдром постназального затекания). Кашель в этих случаях характерен ночью, когда ребенок ложится спать, и по утрам, когда встает. При осмотре такого ребенка отмечается стекание вязкой слизи по задней стенке глотки в гортань,

что и вызывает раздражение кашлевых рецепторов [7].

Острый ларингит (синдром крупа) сопровождается лающим кашлем, инспираторным стридором. Наблюдается наиболее часто у детей до 3 лет и обычно возникает одновременно с назофарингитом и трахеитом. Сухой, лающий, грубый кашель при крупе сочетается с выраженной одышкой, втяжением уступчивых мест грудной клетки (яремная ямка, межреберные промежутки), осиплостью голоса и невысокой лихорадкой. Нарушения общего состояния минимальны или отсутствуют [8].

Кашель при пневмонии отличается от кашля при неосложненных ОРИ у детей: в этом случае он короткий, нередко болезненный, «охающий» [9]. Микоплазменная пневмония обычно сочетается с симптомами ОРВИ и развивается рано — в начальные 2–3 дня болезни. Предвестниками пневмонии являются покашливание, реже сухость, першение, боли в горле, а также симптомы интоксикации: быстрая утомляемость, недомогание, лихорадка, озноб [10, 11]. У коклюша тоже свои отличительные особенности: кашель возникает сухой, навязчивый, упорный на фоне субфебрильной температуры и усиливается, несмотря на проводимую терапию. К 10–14 дню болезни он приобретает своеобразный спастический характер: кашлевые толчки следуют друг за другом и прерываются репризами — свистящими вдохами из-за спазма голосовой щели. Приступ заканчивается выделением вязкой стекловидной мокроты или рвотой [12].

При развитии инфекционно-воспалительного процесса дыхательной системы происходит изменение характера кашля в виде увеличения его частоты, интенсивности и продолжительности, а также нарушения способности к откашливанию мокроты. Вследствие воспаления слизистой дыхательных путей состав слизи меняется: возрастает концентрация более вязких сиаломуцинов, увеличивается количество дисульфидных связей, снижается удельный вес воды и повышается вязкость слизи, вязкая слизь раздражает кашлевые рецепторы. В начале острой респираторной инфекции обычно отмечается сухой (или малопродуктивный влажный) кашель со скудным количеством мокроты. При воспалении слизистой дыхательных путей вследствие нарушения

мукоцилиарного клиренса кашель становится защитной реакцией, направленной на улучшение дренажной функции бронхов. Неэффективность кашля может быть обусловлена значительной вязкостью мокроты, недостаточно выраженным кашлевым рефлексом, недостаточно глубоким дыханием, нарушением бронхиальной проходимости.

Течение ОРИ у пациентов с аллергическими ринитами из-за распространенного воспалительного процесса на слизистой дыхательных путей может сопровождаться развитием таких осложнений, как синуситы, отиты (чаще двусторонние), аденоидит [7]. Вирусы являются основным триггером обострений бронхиальной астмы, возможно с клиникой обструктивного бронхита (если ребенок не получает базисную терапию) и явлениями гиперреактивности бронхов, сохраняющимися еще несколько недель после острого периода ОРИ [13]. Характерен непродуктивный серийный кашель, особенно в утренние часы либо при контакте с резкими запахами или холодным/сухим воздухом или при физической нагрузке.

Густая мокрота — отличная среда для размножения бактерий и присоединения бактериальной суперинфекции. Поэтому не подавлять кашлевой рефлекс является патогенетически обоснованной тактикой. Особенно важно как можно быстрее разжижать и выводить мокроту у пациентов с сопутствующими (коморбидными) респираторными патологиями — аденоидитами, хроническими риносинуситами, тонзиллитами и т.д. У этих детей уже имеется очаг хронической инфекции, а длительное нахождение мокроты в бронхах способствует присоединению бактериальной инфекции, что в итоге может привести к осложнениям и затяжному течению болезни.

В условиях широкой распространенности хронической респираторной патологии и высокой заболеваемости ОРИ в детской популяции ежедневно лечащему врачу — педиатру, детскому пульмонологу, аллергологу — приходится выбирать лечебную тактику при сочетанном течении ОРВИ и сопутствующих хронических болезнях дыхательных путей у детей.

Фармакотерапия кашля при острых респираторных инфекциях включает применение лекарственных средств,

улучшающих дренажную функцию бронхов и восстанавливающих адекватный мукоцилиарный клиренс; применение противокашлевых препаратов по показаниям; использование антибактериальной терапии при доказанной бактериальной инфекции [14].

Современные препараты, применяемые для лечения кашля, представлены разнообразными фармакологическими средствами, обладающими различными механизмами воздействия на кашель, которые объединяют в четыре группы:

- противокашлевые препараты, угнетающие кашлевой рефлекс (центрального и периферического действия);
- мукоактивные препараты (муколитики прямого типа действия, муколитики-мукокинетики, муколитики-мукорегуляторы), направленные на изменение характеристик бронхиального секрета (вязкости, адгезии);
- отхаркивающие средства, направленные на изменение объема секрета и стимулирующие процессы выведения мокроты из респираторного тракта;
- комбинированные препараты.

Многочисленный арсенал средств для лечения кашля требует четкого понимания, что лекарственные препараты подразделяются на «antitussive» — противокашлевые и «protussive» — оптимизирующие кашель, к последним относятся большинство мукоактивных и отхаркивающих средств.

Противокашлевые препараты центрального действия, подавляющие функцию кашлевого центра продолговатого мозга, — наркотические (кодеин) и ненаркотические (глауцин, бутамират), и препараты периферического действия, снижающие чувствительность рецепторов трахеобронхиального дерева, у детей применяются ограниченно. Показанием для назначения таких препаратов является сухой мучительный кашель, приводящий к серьезным нарушениям сна, физическому и психологическому дискомфорту. Эти препараты могут применяться у детей в ограниченном количестве случаев — при ларингите, в начальном периоде острого простого бронхита и в некоторых других ситуациях, сопровождающихся навязчивым сухим кашлем. Предпочтительно использование ненаркотических противокашлевых препаратов.

Механизм действия отхаркивающих лекарственных средств состоит в повышении активности мерцательного эпителия за счет рефлекторной стимуляции. В педиатрической практике используются в основном отхаркивающие средства растительного происхождения, имеющие в своем составе алколоиды или сапонины, которые стимулируют секрецию бронхиальных желез, увеличивают объем мокроты и способствуют ее продвижению из нижних отделов респираторного тракта [15]. Использование отхаркивающих препаратов рефлекторного действия возможно при острых воспалительных процессах в дыхательных путях при наличии сухого малопродуктивного кашля. Однако эти препараты не рекомендуется сочетать с антигистаминными и седативными средствами, а также применять у детей с бронхообструктивным синдромом [14]. С большой осторожностью растительные средства отхаркивающего действия должны применяться у пациентов с аллергическими заболеваниями.

Кашель — это защитный механизм, направленный на восстановление проходимости дыхательных путей. Однако защитную функцию кашель может выполнять только при определенных реологических свойствах мокроты [16]. В настоящее время при лечении как продуктивного, так и малопродуктивного кашля, связанного с образованием вязкой мокроты, основное внимание уделяется муколитическим средствам. Муколитики являются высокоэффективными препаратами от кашля с эфферентным периферическим действием. Муколитические лекарственные средства направлены на разжижение мокроты в результате прямого или опосредованного воздействия компонентов препарата на трахеобронхиальный секрет и/или слизистые респираторного тракта и показаны при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся малопродуктивным и продуктивным кашлем с густой, вязкой, трудноотделяющейся мокротой. Муколитики являются наиболее перспективной группой препаратов для терапии кашля в педиатрической практике и могут широко использоваться при лечении острых заболеваний верхних и нижних дыхательных путей. Назначение муколитиков показано также при риносинуситах и аденоидитах, сопровождающихся выделением слизистого и слизисто-гнойного

секрета. Среди муколитиков, применяемых у детей, наиболее изученными являются производные цистеина — ацетилцистеин и карбоцистеин [16]. Муколитические препараты нельзя комбинировать с противокашлевыми средствами.

Ацетилцистеин — один из наиболее активных муколитических препаратов. Высокая эффективность ацетилцистеина обусловлена его уникальным комбинированным действием: муколитическим, антиоксидантным и противовоспалительным.

Механизм его муколитического действия основан на эффекте разрыва дисульфидных связей кислых мукополисахаридов мокроты, что приводит к деполаризации мукопротеинов, способствует уменьшению вязкости слизи, ее разжижению и облегчению выведения из бронхиальных путей, при этом существенно не увеличивает объем мокроты [17]. Эффективность ацетилцистеина как муколитика показана в многочисленных клинических исследованиях. Установлено также, что препарат имеет благоприятный профиль безопасности, в том числе у детей старше 2 лет [18–20].

Благодаря своему механизму действия ацетилцистеин уменьшает вязкость не только мокроты, но и назального секрета, в связи с чем препарат применяется при заболеваниях как нижних, так и верхних дыхательных путей [21]. Показано, что при риносинусите под действием ацетилцистеина слизь теряет способность быть тягучей и мягко удаляется при сморкании и чихании, в результате восстанавливается нормальный дренаж и аэрация околоносовых пазух [7].

Отличительной чертой препарата является его быстрый муколитический эффект [22], а также его активность в отношении биопленок и антиоксидантный эффект. Препарат способствует синтезу глутатиона — главной антиокислительной системы организма, что повышает защиту клеток от повреждающего воздействия свободнорадикального окисления, свойственного интенсивной воспалительной реакции, например, при гриппе. Как результат уменьшаются воспаление слизистой дыхательных путей, выраженность клинических симптомов, повышается эффективность лечения респираторных инфекций. Антиоксидантные свойства ацетилцистеина обеспечивают дополнительную защиту органов

дыхания от повреждающего воздействия свободных радикалов, эндо- и экзотоксинов, образующихся при инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторного тракта [23].

Назначение ацетилцистеина при инфекциях дыхательных путей, в том числе рецидивирующих и хронических, может оказать дополнительное положительное влияние на течение, тяжесть и исход заболевания за счет его антимикробной активности [24]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что ацетилцистеин обладает способностью уменьшать адгезию многих возбудителей респираторных инфекций к слизистым оболочкам дыхательных путей, а также оказывает прямое разрушающее воздействие на внеклеточный матрикс, что позволяет рассматривать препарат в качестве перспективного неантибактериального компонента терапии инфекций, связанных с образованием биопленок [25–27]. Существует мнение, что применение ацетилцистеина у детей при остром риносинусите или обострении хронического риносинусита позволяет уменьшить вероятность бактериальной колонизации и тем самым снизить возможность бактериальных осложнений и хронизацию процесса [7]. Поэтому выбор ацетилцистеина в качестве муколитика у пациентов с ОРИ и сопутствующими респираторными патологиями (например, хроническими риносинуситами, аденоидитами и т. п.) оправдан вдвойне. Кроме того, ацетилцистеин облегчает проникновение антибиотиков в слизистую оболочку бронхиального дерева, усиливает их терапевтический эффект. По данным исследований *in vitro*, опубликованным в 2016 г., ацетилцистеин не является антагонистом для большинства антибиотиков, используемых для лечения респираторных инфекций [28], и может быть назначен и одновременно с антибиотиками в случае бактериального осложнения ОРИ. Однако в случае перорального приема антибиотиков в сочетании с ацетилцистеином рекомендуется соблюдать 2-часовой интервал между приемом в целях избежания возможного взаимодействия с тиоловой группой [22, 29].

Показано, что ацетилцистеин способствует повышению резистентности к вирусу гриппа А, что проявляется снижением частоты и степени выраженности инфекции, замедляет развитие эндотоксин-индуцированного

острого респираторного дистресс-синдрома [30].

У детей и взрослых хорошо зарекомендовал себя и широко используется препарат ацетилцистеина — АЦЦ®. Показанием к его применению являются острые, рецидивирующие и хронические заболевания респираторного тракта, сопровождающиеся кашлем с образованием вязкой мокроты [31]. При ОРВИ препараты ацетилцистеина назначают внутрь в суточной дозе для взрослых и подростков старше 14 лет 400–600 мг, разделенной на 2–3 приема, чаще в виде шипучих таблеток или гранулята для приготовления раствора. Для детей старше двух лет предпочтительно выбрать сироп 20 мг/мл, так как, обладая приятным вкусом, он не содержит сахара и красителей, а удобный мерный шприц облегчает дозирование.

Таким образом, в комплексной терапии ОРВИ у детей препаратами выбора при лечении кашля являются муколитики. Особенно важно не подавлять кашлевой рефлекс, а как можно быстрее разжижать и выводить мокроту у пациентов с ОРВИ и сопутствующими респираторными патологиями (например, аденоидитами, хроническими риносинуситами, тонзиллитами и т.д.) — это позволит уменьшить риск бактериальных осложнений ОРВИ. Согласно результатам многочисленных клинических исследований, ацетилцистеин является безопасным и эффективным муколитическим препаратом и рекомендован в качестве стартовой муколитической терапии детям с малопродуктивным кашлем при лечении ОРВИ. ■

Литература

- De Blasio F., Dicpinigaitis P. V., De Danieli G., Lanata L., Zanasi A. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough // *Pulm Pharmacol Ther.* 2012, Oct; 25 (5): 337–342. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.05.010. Review.
- Goldsohel A. B., Chipps B. E. Cough in the pediatric population // *J Pediatr.* 2010, Mar; 156 (3): 352–358. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.12.004.
- Синдромная диагностика в педиатрии / Под ред. А. А. Баранова. М.: Медицина, 1997. 320 с.
- Баженова Ю. Л., Чередниченко А. М., Царькова С. А. Кашель у детей // *Уральский медицинский журнал.* 2007; 3: 9–13.
- Горелов А. В., Швец Е. Ю., Кондратьева Т. Ю., Евсеева Е. Л., Яцышина С. Б., Шипулин Г. А. Клинические особенности бокавирусной инфекции у детей // *Инфекционные болезни.* 2008; 6 (4): 11–16.
- Карпова Е. П. Риносинусит или банальная «простуда» у детей // *Лечащий Врач.* 2016. 12: 42–42.
- Авербух В. М., Лопатин А. С. Постназальный синдром (postnasal drip) // *Consilium Medicum.* 2008; 10 (10): 101–106.
- Суховецкая В. Ф., Милькинт К. К., Афанасьева О. И., Дондурей Е. А., Осидак Л. В., Дриневский В. П., Гинтовт Е. А. Этиология и клинические особенности острых стенозирующих ларинготрахеитов у детей // *Педиатр.* 2010; 1 (2): 91–96.
- Таточенко В. К. Пневмонии у детей: этиология и лечение // *Лечащий Врач.* 2008; 8: 5–9.
- Чугунова О. Л., Мелехина Е. В., Николич А. Д., Думова С. В. Пневмоцистная инфекция у детей старше 1 года // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2013; 58 (1): 86–87.
- Юлиш Е. И., Чернышева О. Е., Конюшевская А. А., Талалаенко А. К. Особенности клиники, диагностики, лечения микоплазменной пневмонии у детей // *Здоровье ребенка.* 2014; 1 (52): 97–102.
- Бабаченко И. В. Клинико-лабораторные особенности коклюшной инфекции у привитых детей // *Детские инфекции.* 2006; 5 (2): 22–26.
- Балаболкин И. И., Булгакова В. А., Смирнов И. Е., Ксензова Л. Д., Ларькова И. А. Современный взгляд на развитие бронхиальной астмы у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2014; 93 (3): 92–100.
- Волков И. К. Медикаментозная терапия кашля у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2011; 90 (6): 71–76.
- Селимзянова Л. Р., Промыслова Е. А., Вишнёва Е. А. Фитотерапия кашля у детей // *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (4): 128–130. <https://doi.org/10.15690/pf.v10.i4.766>.
- Симонова О. И. Детский кашель: особенности патогенеза и терапии // *Вопросы современной педиатрии.* 2012; 11 (3): 34–42.
- Zafarullah M., Li W. Q., Sylvester J. et al. Molecular mechanisms of N-acetylcysteine actions // *Cell Mol Life Sci.* 2003, Jan; 60 (1): 6–20.
- Mokhtari V., Afsharian P., Shahhoseini M., Kalantar S. M., Moini A. A Review on Various Uses of N-Acetyl Cysteine // *Cell. J.* 2017; 19 (1): 11–17.
- Genne H. A., Малахов А. Б., Зайцева О. В., Дегтярева М. В., Ильенкова Н. А., Калужин О. В. и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике // *Consilium Medicum.* 2017; 4: 40–45.
- Chalumeau M., Duijvestijn Y. C. M. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. № CD003124. DOI: 10.1002/14651858.CD003124.pub4.30.
- Genne H. A., Дронов И. А., Баяндина Г. Н. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей // *Доктор.Ру.* 2017; 4 (133): 14–18.
- Локишина Э. Э., Зайцева С. В., Зайцева О. В. Новые возможности муколитической терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями // *Вопросы практической педиатрии.* 2011; 6 (1): 67–72.
- Rushworth G. F., Megson I. L. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits // *Pharmacol Ther.* 2014, Feb; 141 (2): 150–599. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.09.006.
- Дронов И. А., Genne H. A., Фролова Е. В. Антибактериальные свойства ацетилцистеина: пришло время воспользоваться? // *Доктор.Ру.* 2018. № 5 (149). С. 9–13.
- Romanò C. L., Toscano M., Romanò D., Drago L. Antibiofilm agents and implant-related infections in orthopaedics: where are we? // *J. Chemother.* 2013; 25 (2): 67–80. DOI: 10.1179/1973947812.Y0000000045.
- Qu D., Ren X. X., Guo L. Y., Liang J. X., Xu W. J., Han Y. H. et al. Effect of N-acetylcysteine inhalation on ventilator-associated pneumonia caused by biofilm in endotracheal tubes // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2016; 54 (4): 278–282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.04.010.
- Mansouri M. D., Hull R. A., Stager C. E., Cadle R. M., Darouiche R. O. In vitro activity and durability of a combination of an antibiofilm and an antibiotic against vascular catheter colonization // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57 (1): 621–625. DOI: 10.1128/AAC.01646-12.
- Leite B., Gomes F., Teixeira P., Souza C., Pizzolitto E., Oliveira R. Combined effect of linezolid and N-acetylcysteine against *Staphylococcus epidermidis* biofilms // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 2013; 31 (10): 655–659. DOI: 10.1016/j.eimc.2012.11.011.
- Landini G., Di Maggio T., Sergio F., Docquier J.-D., Rossolini G. M., Pallecchi L. Effect of High N-Acetylcysteine Concentrations on Antibiotic Activity against a Large Collection of Respiratory Pathogens // *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60 (12): 7513–7517. DOI: 10.1128/AAC.01334-16.
- Борисенко О. А., Бушма К. М. Ацетилцистеин: настоящее и взгляд в будущее // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье.* 2013. № 5. С. 32–40.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата.

Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей

Т. В. Белоусова¹, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Андришина, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

Резюме. В статье анализируются причины задержки внутриутробного развития (ЗВУР), особенности гомеостаза и метаболизма, клинические проявления и отдаленные последствия для здоровья детей, родившихся с ЗВУР. Обсуждаются вопросы организации питания, особенности выбора продуктов питания для этой категории пациентов, а также дискуссионные вопросы по данной проблеме. Представлены данные исследования по вскармливанию новорожденных, родившихся с ЗВУР и имеющих умеренный постнатальный дефицит питания, с использованием молочной смеси на основе козьего молока, содержащей пре- и пробиотики.

Ключевые слова: дети, задержка внутриутробного развития, вскармливание, гомеостаз, отдаленные последствия, молочная смесь, козье молоко.

Intrauterine growth retardation and its impact on health condition. Contemporary feeding approaches for infants

T. V. Belousova, I. V. Andryushina

Abstract. Reasons for development, homeostasis and metabolism habits, long-term effects on the health of infants delivered with intrauterine growth retardation are considered. Principals and aspects of nutrition choice for these particular infants as well as some controversial aspects on this topic are discussed. Research data represents nutrition of newborns with intrauterine growth retardation, fed with goat milk based formula.

Keywords: intrauterine growth retardation, long-term effects, goat milk based formula.

Нарушения в периоде внутриутробного развития плода обуславливают большую долю мертворождений, а также оказывают влияние на уровень неонатальной и детской смертности, ведут к долгосрочным негативным последствиям для последующего роста, развития и здоровья детей. По данным экспертов ВОЗ, среди отдаленных последствий неадекватного питания на ранних этапах развития плода/ребенка отмечается повышение риска заболеваний и смерти от них в любом периоде жизни в 4–10 раз [1]. В этой связи категория маловесных к гестационному возрасту детей заслуживает особого внимания со сторо-

ны врачей неонатологов, педиатров, нутрициологов.

При этом следует помнить, что маленький вес при рождении является лишь симптомом, а не диагнозом. Кроме того, из всех плодов, имеющих массу и/или длину тела на уровне или ниже 10-го перцентиля, 40% являются конституционно маленькими. Таким образом, низкие параметры физического развития внутриутробного плода необязательно являются результатом воздействия патологического процесса во время беременности. Для такой категории пациентов в иностранной научной медицинской литературе используется термин «small for gestational age» (SGA). Эти дети, как правило, здоровы и не требуют назначения коррекции и/или лечения, а нуждаются только в контроле темпов роста [2]. Наряду с этим под

задержкой внутриутробного развития в Российской Федерации (патология известна в акушерстве под аббревиатурой СЗРП (синдром задержки развития плода), а в педиатрии — ЗВУР (задержка внутриутробного развития)) понимают хроническое расстройство питания плода/ребенка, приводящее к замедлению его роста и развития, проявляющееся снижением антропометрических показателей (массы тела, длины тела и др. параметров) по сравнению с должностными для данного гестационного возраста плода/ребенка. В зарубежных источниках аналогом термина ЗВУР являются «intrauterine growth retardation» (IUGR), «intrauterine growth restriction», «growth delay syndrome», «brain-sparing».

Известно, что у детей, родившихся с ЗВУР, потребности в питательных субстратах для достижения оптималь-

¹ Контактная информация:
belousova@ngs.ru

ного роста высокие, однако возможности обеспечить ребенка после его рождения необходимыми нутриентами путем увеличения объема питания порой весьма ограничены. Следует также отметить, что в настоящее время оптимальная скорость постнатального роста детей, родившихся с ЗВУР, неизвестна и общепринятых рекомендаций по их персонализированному вскармливанию не существует. Подавляющее большинство исследователей сходится во мнении, что, как и в ситуациях с недоношенными детьми, необходим догоняющий рост, скорость которого, однако, не должна быть излишней, т.е. ребенок должен расти «не слишком быстро». Особенно важно предотвратить избыточные прибавки в массе тела после того, как ее дефицит будет восстановлен и антропометрические показатели сравниваются со средневозрастными стандартами [3].

Эпидемиология ЗВУР и оценка антропометрических показателей

Частота ЗВУР в популяции весьма вариабельна и зависит от ряда причин. Так, у практически здоровых беременных СЗРП плода регистрируют в 3–5% случаев, при отягощенном акушерско-гинекологическом диагнозе и осложненной беременности — в 10–25% [4]. По данным ВОЗ число новорожденных с задержкой развития колеблется от 31,1% в Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы [5]. На основании результатов исследований, проведенных в г. Новосибирске (работа выполнялась совместно с врачами генетиками), установлено, что частота регистрации ЗВУР у детей при врожденных пороках развития достигает 14,2%, а при наличии множественных пороков развития — 27,5%, при наследственной патологии ЗВУР регистрируется у 20% детей, в т.ч. у 50,4% вследствие хромосомных и у 49,6% — генных «поломок». У детей с малыми аномалиями развития ЗВУР встречается в 32,4% случаев [6]. Частота ЗВУР увеличивается с уменьшением гестационного возраста при рождении и может достигать 60% среди родившихся недоношенными [7].

С 2006 г. доступны к применению для оценки физического развития детей таблицы ВОЗ, которые рекомендованы и МЗ РФ [8]. ВОЗ разработала эти нормы физического развития (массы тела, индекса массы тела, длины тела/роста), основываясь на выборке детей из 6 стран: Бразилии, Ганы, Индии, Норвегии,

Омана и Соединенных Штатов Америки. Одной из ключевых особенностей данных номограмм является то, что в них грудное вскармливание определяется как биологическая «норма», а ребенок, вскармливаемый грудью, является эталоном для измерения здорового роста [9]. Но, к сожалению, для оценки детей с ЗВУР они оказались неудобны, так как в таблицах измерения представлены 5-м и 15-м перцентилем, но отсутствует 10-й перцентиль, который является диагностическим критерием для ЗВУР. Также по данным таблиц невозможно оценить дальнейшее развитие детей с ЗВУР и нет данных для оценки недоношенных новорожденных. В 2003 г. Tanis R. Fenton разработал таблицы соответствия антропометрических показателей недоношенных новорожденных, начиная с 22-й недели гестации. В 2013 г. был проведен пересмотр этих данных и их обновление согласно новым антропометрическим нормативам, принятым ВОЗ, проведено разделение массоростовых показателей в зависимости от половой принадлежности. Шкалы представляют собой графики перцентилей массы тела, длины тела и окружности головы и позволяют сравнить длину тела недоношенного с ростом плода, а не недоношенного ребенка, могут быть использованы только до 50 недель посткоцепционного возраста [10]. С 2008 г. запущен проект «Международный консорциум развития плода и новорожденных в XXI веке» (INTERGROWTH-21st) с целью разрушить представление о том, что младенцы разных стран изначально развиваются по-разному. К настоящему времени проведено большое международное, многонациональное, мультиэтническое проспективное исследование роста и развития плода и новорожденного, участие в котором приняли более 300 исследователей из 27 учреждений. Проект INTERGROWTH-21st включает в себя три крупных исследования: продольное исследование роста плода (ПИРП), перекрестное исследование новорожденного (ПИН) и послеродовое когортное исследование недоношенных (ПКИН) [1]. Основным выводом проекта INTERGROWTH-21st состоит в том, что показатели продольного роста скелета плода и роста новорожденного при рождении поразительно схожи во всем мире при условии, что здоровье матери, социальные условия и питание являются оптимальными и женщины имеют доступ к научно обоснованной медицинской помощи в ходе беременности и при родах. Полученные результа-

ты предоставляют врачам неонатологам и педиатрам следующие возможности:

- новые инструменты на основе фактических данных для выявления детей с проблемами роста и питания в период внутриутробного развития, т.е. родившихся с ЗВУР;
- общий метод для количественной и сравнительной оценки распространенности дефицита питательных веществ в популяции новорожденных;
- первый метод на основе фактических данных для мониторинга постнатального развития недоношенных младенцев [11].

На сегодняшний момент данная шкала является наиболее оптимальной для оценки отклонений в физическом развитии родившегося ребенка и должна использоваться в том числе для детей, родившихся с ЗВУР. В отличие от стандартов ВОЗ, она учитывает не только пол ребенка, но и его гестационный возраст (24–42 недели). Если масса и/или длина тела ниже 10-го перцентиля, у ребенка диагностируется ЗВУР. Показатели менее 3-го перцентиля свидетельствуют об умеренной или тяжелой ЗВУР. В дальнейшем для установления степени недостаточности питания у детей необходимо рассчитывать сигмальные отклонения — Z-scores (WHO Child Growth Standards, программа WHO Anthro, 2006) [9]. Шкалы INTERGROWTH-21st позволяют своевременно выявлять проблему задержки развития, но в проект были отобраны беременные с низким риском фетальных проблем роста, что основано на их социальных, репродуктивных характеристиках и истории болезни, среди них задержка развития плодов выявлена только в 3,8% [12], соответственно, категория пациентов с ЗВУР осталась наименее изученной. В этой связи врачи по-прежнему не имеют четкого инструмента для дальнейшей оценки физического развития детей, родившихся с ЗВУР.

В стадии разработки экспертами ВОЗ также находятся таблицы, отражающие массоростовые показатели плода в зависимости от роста родителей, что очень важно для выявления конституционально маленьких плодов. В июне 2018 г. стартовало еще одно очень важное клиническое исследование «Оптимальный рост недоношенных новорожденных с недостаточным ростом» (NCT02999945). В данном исследовании будут изучены антропометрические данные, определены пара-

метры метаболизма, микробиоты стула и развития нервной системы, планируется проследить катамнез детей до 2-летнего возраста.

Факторы риска формирования задержки внутриутробного развития и перинатальные осложнения

В структуре причин СЗРП плода, ЗВУР ребенка выделяют материнские, плацентарно-пуповинные и генетические факторы. Около одной трети плодов имеют задержку развития в связи с воздействием генетических факторов, например, таких, как делеция короткого плеча хромосомы 4, длинного плеча хромосомы 13, трисомия 13/18/21, врожденных нарушений обмена веществ (галактоземии, фенилкетонурии и др.), а также в результате текущей внутриутробной инфекции, например цитомегаловирусной, герпетической, краснухи и др. Эти причины порой трудно контролировать, и, соответственно, прогноз для плода и ребенка тесно связан с основным заболеванием.

К материнским причинам относят такие заболевания, как артериальная гипертензия (включая ассоциированную с беременностью), хроническую патологию сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет 1 типа, гемоглобинопатии, аутоиммунные заболевания, тромбофилии, недостаточное питание, курение, употребление алкоголя или наркотических средств, аномалии развития матки. К плацентарным и пуповинным относят фето-фетальный трансфузионный синдром, плацентарные аномалии, предлежание плаценты, частичную отслойку плаценты, аномалии формирования и прикрепления пуповины, многоплодную беременность [2].

В понятие «недостаточное питание плода» включают не только отклонение параметров физического развития, но и дефицит белка, калорий, отдельных микронутриентов, а также гипоксию и анемию у плода в процессе вынашивания беременности [13]. Задержка развития происходит в результате недостаточного для адекватного роста плода поступления кислорода и нутриентов, в т. ч. и по причине изменений сосудов, ведущих к плаценте.

СЗРП и ЗВУР может привести к целому спектру перинатальных осложнений, включая внутриутробную гибель плода, асфиксию, аспирацию околоплодных вод, содержащих меконий, повышение частоты операций кесарева сечения. Хотя долгое время считалось, что

стресс, который переживают плоды с СЗРП, приводит к раннему созреванию, что снижает перинатальную заболеваемость у недоношенных с ЗВУР по сравнению с новорожденными с нормальным физическим развитием при рождении. I. M. Bernstein и др. исследовали этот вопрос, идентифицировав почти 20 000 новорожденных белых или афроамериканцев из 196 центров, которые родились без серьезных аномалий, и выявили повышение рисков у недоношенных с ЗВУР. По данным указанных авторов, относительный риск (ОР) смерти составил 2,77; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,31–3,33; ОР респираторного дистресс-синдрома — 1,19; 95% ДИ 1,03–1,29; ОР внутрижелудочкового кровоизлияния 1,13; 95% ДИ 0,99–1,29; ОР тяжелого кровотечения 1,27; 95% ДИ 0,98–1,59; ОР некротизирующего энтероколита 1,27; 95% ДИ 1,05–1,53 [14]. Дальнейшие исследования, в том числе и отечественные, подтвердили ранее представленные данные [15, 16].

Особенности гомеостаза плода/ребенка при задержке внутриутробного развития

Состав тела и его изменения в разные периоды жизни отражают пластичность развития человека в условиях изменяющейся окружающей среды. Распределение энергии для роста различных тканей отражает адаптивное изменение жировой ткани, мышечной массы и других составляющих в течение роста и развития организма человека. Центильные таблицы, используемые для оценки параметров физического развития, не позволяют оценить долю жира и тощей массы в организме человека. Применение неинвазивной воздушной плетизмографии показало отличие состава тела у детей, родившихся с ЗВУР. Оценка взаимосвязи антропометрических индексов и состава тела проводилась с использованием той же популяции, что и шкалы INTERGROWTH-21st. Доношенные новорожденные, малые к сроку гестации, были в среднем на 680 г легче детей, соответствующих сроку гестации, из этих 680 г 27% за счет жировой массы и 73% за счет тощей массы [17]. Отдельную группу детей составляют недоношенные новорожденные с ЗВУР. Известно, что у них отмечается изначально меньшая доля жира в организме и быстрая прибавка объема жировой массы в неонатальном периоде, что может являться неблагоприятным признаком дальнейшего развития и состояния здоровья. Оценка

изменения состава тела позволяет своевременно корректировать питание новорожденному [18].

Дети, родившиеся с ЗВУР, находятся в группе повышенного риска развития таких неонатальных осложнений, как гипотермия, гипогликемия, гипокальциемия, высокая вязкость крови (полицитемия), желтуха, некротический энтероколит (НЭК), тромбоцитопения и почечная недостаточность [2]. У маловесных недоношенных повышен риск формирования тяжелых форм бронхолегочной дисплазии [19].

Ряд исследователей в своих результатах демонстрируют большую частоту неонатальных инфекционных заболеваний, включая сепсис, среди детей, родившихся с ЗВУР [20, 21]. Около 75% детей с ЗВУР имеют признаки энтеральной недостаточности. Так, панкреатическая недостаточность выявляется у 50% детей, родившихся с ЗВУР, билиарная недостаточность и колицистальный синдром — у 25% [22]. Вследствие нарушения брыжеечного кровотока в кишечной стенке и незрелости барьерной функции кишечника создаются предпосылки для развития НЭК, манифестация которого подразумевает под собой необходимость проведения энтеральной паузы, длительную антибактериальную терапию, замедление темпов наращивания объема энтерального кормления [23, 24]. К нарушению формирования нормальной микробиоты у детей с ЗВУР приводят такие причины, как высокая частота оперативных родов (кесарева сечения), отсроченное прикладывание к груди, нахождение ребенка в палате интенсивной терапии или отделении реанимации, низкий процент использования грудного молока при энтеральном вскармливании. Формируется порочный круг — нутритивная недостаточность влияет на развитие дисбиоза, который, в свою очередь, способствует нарушениям усвоения компонентов питания [25]. Кроме того, изменение индекса катаболизма белка, рассчитываемого как отношение содержания в крови α_1 -антитрипсина к концентрации трансферрина, выявляемое у детей с ЗВУР, свидетельствует о катаболической направленности белкового обмена на фоне снижения интенсивности его синтеза [26]. У каждого пятого ребенка имеет место гипокальциемия, которая сочетается с повышением содержания паратгормона и снижением концентрации кальцитонина, что коррелирует с тяжестью дефицита питания, нарушением метаболизма

костной ткани и проявляется низкими темпами ремоделирования кости [27]. У недоношенных с ЗВУР значительно чаще диагностируется метаболическая болезнь костей в связи с нарушением транспорта фосфора при плацентарной недостаточности и длительным парентеральным питанием, как следствие, имеет место высокий риск переломов костей. У детей, родившихся с ЗВУР, выявляется дисбаланс и других микро- и макроэлементов. В частности, повышено содержание так называемых токсичных (Cu, Zn, Ni, Mn, Cr, Co, Cr) и малотоксичных (Al, Ca, Mg, Zn, Na) элементов, снижен запас железа [28]. Наряду с этим отмечено уменьшение размеров печени и истощение запасов гликогена [22]. Определяются более низкие значения кортизола и отсутствие кортизолового всплеска в момент рождения, снижен уровень сывороточного альбумина, тироксин-связывающего преальбумина, трансферрина и ретинол-связывающего белка (особенно при гипотрофическом варианте ЗВУР) [28]. Нарушен также обмен фолиевой кислоты, которая участвует в качестве кофактора в большом количестве клеточных реакций, в их дифференцировке, жизнеобеспечении [29].

Таким образом, «полиорганность поражения» у ребенка, родившегося с ЗВУР, как доношенного, так и недоношенного, обусловлена особенностями реакций внутриутробного плода с СЗРП. В частности, при ограниченном резерве питания плод перераспределяет кровотоки для поддержания функции и развития жизненно важных органов: головного мозга (феномен «щажения» головного мозга), сердца, надпочечников с «обкрадыванием» костного мозга, мышц, легких, органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), почек [2]. В связи с этим у детей, родившихся с ЗВУР, меньше число и объем нефронов, что является фактором риска развития почечной недостаточности и гломерулярной гипертензии. Гипоксия плода и повышенная сопротивляемость в сосудистом русле плаценты вызывают специфические нарушения в сердечно-сосудистой системе, способствуя снижению пролиферации клеток миокарда, что приводит к уменьшению толщины сердечной мышцы, эндотелиальной дисфункции, которая выявляется практически у всех детей с ЗВУР [30]. Все указанные нарушения оказывают существенное влияние на дальнейшее развитие ребенка и состояние здоровья в другие периоды жизни человека.

Отдаленные последствия недостаточности питания в периоде внутриутробного развития

В настоящее время активно изучается связь между ростом, его отставанием и сохранением здоровья в течение последующей жизни человека, а у животных — между ростом и старением. Это новая область биологии, позволяющая иначе взглянуть на онтогенез, на формирование основ для последующего здоровья на ранних стадиях развития организма, а также на первичную профилактику заболеваний [3]. Так, у детей, родившихся с ЗВУР, уже в раннем возрасте отмечена высокая частота кишечных инфекций, у каждого пятого ребенка медленно регрессируют последствия перинатальных поражений центральной нервной системы на первом году жизни. Такие дети в 2,4 раза чаще имеют признаки минимальных мозговых дисфункций, детский церебральный паралич, двигательные нарушения и когнитивные расстройства, 32% детей с тяжелой формой ЗВУР имеют проблемы при обучении и не могут окончить полный курс общеобразовательной школы [31]. Доля детей с хроническими заболеваниями легких составляет 74% при наличии ЗВУР и 49% — при ее отсутствии [19].

В настоящее время доказано, что недостаточное питание в период внутриутробного развития и рождение ребенка с низкой массой тела служат факторами риска развития многих болезней в трудоспособном и пожилом возрасте (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, инсулинорезистентный диабет, ожирение и др.) [32]. Также для данной категории людей типично длительное сохранение недостаточности питания, отставание в росте, нарушение памяти, поведения, развитие хронических заболеваний ЖКТ, почек, сердечно-сосудистой системы [33].

Дети, родившиеся с ЗВУР, попадают в категорию «Failure to thrive» (буквальный перевод данного понятия «отказ процветать») — англоязычный термин, означающий ряд ситуаций, при которых ребенок имеет очень скудные прибавки массы тела, а иногда и роста, и формирования нервно-психических навыков [34]. В русскоязычной медицинской литературе нет полного эквивалента этому термину, обычно это состояние относят к гипотрофии. Кроме того, изменения метаболизма и композиции тела у плода (в периоде внутриутробного развития) в последующем негативным

образом влияют на репродуктивную функцию, деторождение и повышают риск рождения маловесного потомства [33].

Механизмы формирования последствий задержки внутриутробного развития плода

Центральной идеей связи задержки внутриутробного развития с отдаленными последствиями является «программирование питанием» — широкая концепция, согласно которой стимул или повреждение в критический период раннего развития могут вызвать длительные или пожизненные эффекты [13]. Схематично влияние нарушений питания через эпигенетический путь регуляции развития организма человека на метаболизм может быть представлено следующим образом: нарушение внутриутробного питания запускает эпигенетический путь регуляции через экспрессию генов, метаболизм клеток и клеточную пролиферацию, что приводит к нарушению работы рецепторов, транспортных белков, ферментов, факторов роста, связывающих белки. Одновременно формируется измененная направленность сигналов адипоцитов в ответ на поступление нутриентов, изменяется активность ферментов, синтез белка, чувствительность рецепторов к гормонам (инсулину, лептину, гормону роста и др.) [27, 32]. По мнению P.D.Glukman и соавт., у ребенка, родившегося от неблагоприятно протекавшей беременности, неблагоприятная ситуация после рождения прогнозируется еще в периоде внутриутробного развития [35]. При этом организм выстраивает стратегию подготовки к выживанию, формирует «экономный фенотип» (по теории Р. Баркера): после рождения у этих детей маленький рост, ранний пубертатный период, изменение гормонального статуса, поведения, повышение резистентности к инсулину, склонность к накоплению жировой ткани [36].

В настоящее время результаты многочисленных исследований на животных показывают, что посредством изменения питания на ранней стадии развития или путем воздействия на программы роста (индивидуальные, начиная с внутриутробного развития) можно влиять на состояние организма в более позднем возрасте. При этом имеются в виду такие последствия, как ожирение, а также изменение артериального давления, метаболизма холестерина, резистентности к инсулину, развитие атеросклероза.

за, состояние костной ткани, иммунной системы, способность к обучению, поведенческие особенности и продолжительность жизни в целом [3]. Наряду с этим продемонстрировано пока только на животных, что высокая белковая нагрузка в питании не приводит к нарушению функции почек (у поросят с ЗВУР) [37].

Изучением влияния факторов питания на регуляцию и экспрессию генов, как известно, занимается «нутригеномика». На сегодняшний день, согласно разрабатываемой концепции, изменения в режиме питания, образе жизни, физической активности и факторах окружающей среды создают хронический стресс для клетки и ткани, значительно перегружая таким образом механизмы их восстановления с риском постоянных повреждений. Эта концепция, возможно, полностью изменит представление о том, как предотвратить ишемическую болезнь сердца или возникновение метаболического синдрома, поскольку отправная точка восприимчивости к болезни находится за годы, если не десятилетия, до возникновения первых симптомов. С пониманием молекулярных и эпигенетических механизмов эта концепция становится все более правдоподобной [38].

Подходы к питанию детей с задержкой внутриутробного развития, с учетом дискуссионных аспектов

В связи с особенностями функционирования ЖКТ, мочевыделительной системы, белкового, жирового и минерального обмена, у детей с ЗВУР формируется низкая толерантность к адекватному питанию, что требует от врача определенного профессионального искусства в разработке и организации программы персонализированного питания, особенно в один из критических периодов развития человека, в частности, на первом году жизни.

Согласно Национальной программе «Оптимизация вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [39] рекомендуется при выборе диетотерапии у ребенка с гипотрофией, в т. ч. пренатальной, т. е. с ЗВУР, учитывать гестационный возраст на момент рождения, остроту, степень тяжести и характер основного заболевания, удовлетворить возрастные потребности ребенка в энергии, макро- и микронутриентах путем постепенного увеличения пищевой нагрузки, принимая во внимание толерантность ребенка

к пище, а при гипотрофии (недостаточности питания) II–III степени постепенно переходить на высококалорийную/высокобелковую диету; регулярно фиксировать фактическое питание с расчетом «химического» состава суточного рациона по основным пищевым нутриентам и энергии; увеличивать частоту кормлений с преимущественным использованием грудного молока или специализированных легкоусвояемых продуктов, а в наиболее тяжелых случаях применять постоянное зондовое питание в сочетании с частичным парентеральным питанием.

Вместе с тем в центре внимания специалистов разного профиля, особенно нутрициологов, находится вопрос о том, каким образом эффективно использовать «окно возможностей», т. е. состояния метаболизма, когда организм испытывает острую нужду в питательных веществах, с целью влияния на состояние здоровья ребенка непосредственно после рождения и в долгосрочной перспективе. Нет никаких сомнений, что «золотым стандартом» вскармливания ребенка первых двух лет (особенно первого года жизни), в т. ч. родившихся с ЗВУР, является грудное молоко. Оно обеспечивает оптимальное физическое и нервно-психическое развитие младенца, а также оказывает долгосрочное протективное воздействие в отношении ряда заболеваний. Исследования последних лет показали, что продолжительное грудное вскармливание способно снизить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, влияя на уровень артериального давления и холестерина так же, как и все профилактические меры, предпринимаемые в последующие годы [3]. Давно известно, что дети, вскармливаемые грудным молоком, реже болеют инфекционными и аллергическими заболеваниями. Грудное молоко препятствует развитию ожирения в последующем, так, в 2005 г. Т. Harder и соавт. продемонстрировали «дозозависимый» эффект грудного молока на характер весовой кривой ребенка [40]. На каждый месяц увеличения продолжительности естественного вскармливания риск формирования у ребенка избыточной массы тела снижался на 4% [33]. При невозможности использования грудного молока рекомендуется использование адаптированных заменителей грудного молока, в том числе предназначенных для маловесных (недоношенных) детей. В качестве стартового продукта при тяжелом дефиците питания оправданным является применение смесей

на основе высокогидролизованного сывороточного белка, не содержащих лактозу, обогащенных среднепечечными триглицеридами. Они обеспечивают максимальное усвоение питательных веществ в условиях значительного угнетения переваривающей и всасывающей способности ЖКТ [41].

В дальнейшем, при комбинации с продуктами для доношенных детей лучше выбирать смеси, обогащенные про- и пребиотиками, благоприятно влияющими на процессы пищеварения, преимущественно за счет нормализации состава микрофлоры кишечника, нуклеотидами, которые улучшают всасывание пищевых веществ и стимулируют иммунную систему ребенка [42], полиненасыщенными жирными кислотами, которые обладают противовоспалительным эффектом, препятствуют агрегации тромбоцитов, улучшают перфузию кишечника, повышают противoinфекционную активность иммунной системы [43]. При недостаточном обеспечении макронутриентами в связи с ограничением объема питания, обусловленным основным заболеванием, в рацион питания ребенка постепенно вводят высококалорийные продукты (формулы для недоношенных после выписки из стационара — *post-discharge formulas*), а также специализированные формулы смесей для энтерального питания детей, разрешенные в возрасте до одного года жизни. Результаты клинко-биохимических исследований свидетельствуют об удовлетворительной переносимости и выраженной клинической эффективности этих смесей у детей с различными патологическими состояниями (серечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью, перинатальными и органическими поражениями центральной нервной системы и др.), сопровождающимися недостаточностью питания. Назначение смеси позволяет существенно повысить энергетическую ценность и содержание нутриентов в рационе питания, оказывает положительное воздействие на антропометрические показатели у детей со сниженным нутритивным статусом и приводит к улучшению биохимических показателей, характеризующих метаболизм [44]. Обсуждается также вопрос о возможности введения адаптированных кисло-молочных смесей в объеме до 1/2 от суточного.

Оптимальное наращивание объема энтерального кормления нередко затруднительно у детей с ЗВУР, особенно родившихся недоношенными, с очень

и экстремально низкой массой тела, в связи с повышенной частотой дисфункций ЖКТ и риском развития некротического энтероколита новорожденных (НЭК). Использование продолжительного парентерального питания также может привести к осложнениям, связанным с длительным стоянием центрального венозного катетера, а также вредным эффектом голодания на ЖКТ — позднее введение кормления приводит к атрофии ворсинок и отсутствию образования гормонов и ферментов и может, напротив, повышать заболеваемость НЭК и удлинять сроки госпитализации [45]. Таким образом, организация питания детей, родившихся недоношенными и имеющими ЗВУР, представляет еще большие сложности. Современные подходы к энтеральному питанию недоношенных детей в России изложены в утвержденных федеральных клинических рекомендациях «Энтеральное вскармливание недоношенных» [46]. Рекомендуется стартовать с минимального трофического питания — для повышения моторики кишечника и развития соответствующей микрофлоры, сохранения целостности кишечного барьера и снижения риска развития инфекции. Клинические преимущества такого подхода к вскармливанию включают улучшение толерантности к молоку, больший постнатальный рост, снижение сепсиса и укорочение сроков госпитализации. В то же время темпы наращивания питания недоношенным детям до сих пор находятся в стадии обсуждения. Так, в Кохрейновском обзоре, опубликованном 30.08.2017 г., авторы делают вывод, что более медленные темпы наращивания энтерального питания (15–20 мл/кг), по сравнению с быстрыми (30–40 мл/кг), не профилактируют развитие НЭК и увеличивают риск инвазивной инфекции [47]. Тем не менее рекомендуется проявлять особую осторожность в расширении питания у детей, родившихся при сроке гестации менее 29 недель и с признаками ЗВУР [48]. Вскармливание недоношенных детей с ЗВУР, в отличие от вскармливания недоношенных без ЗВУР, рекомендуется проводить с использованием максимально высоких допустимых доз белка и энергии, рассчитанных на фактическую массу тела, с учетом осложнений, свойственных этим детям, — высокой частоты нарушений углеводного обмена и дисфункций ЖКТ [15]. На втором этапе выхаживания недоношенные дети с ЗВУР и потерей массы тела свыше 15% от массы тела при рождении нуждаются в увеличении калорий-

ности питания в неонатальном периоде до 130 ккал/кг/сут с целью обеспечения опережающих темпов роста, а также в контроле за калорийностью питания на амбулаторном этапе [49].

Вместе с тем, по мнению Д. В. Печкурова и соавт., изучавших особенности метаболизма детей, родившихся с ЗВУР, в настоящее время преобладают не экзо-, а эндогенные формы недостаточности питания. При этом патогенетической основой гипотрофии является не белково-энергетическое голодание, а нарушения метаболизма белка и энергетического баланса [26]. В этой связи питание, предусматривающее повышенную дотацию белка без учета особенностей обмена веществ, может оказаться небезопасным. Таким образом, при экстраполяции предложенной методики расчета питания на детей с ЗВУР и дефицитом массы тела II–III степени возникает ряд аспектов, которые нуждаются в обсуждении, в частности:

- Для недоношенных детей с ЗВУР темпы достижения полного объема энтерального питания еще ниже по сравнению с недоношенными того же гестационного возраста без ЗВУР — достаточным ли для этой категории младенцев будет использование исключительно грудного молока с его усилением фортификатором или требуются дополнительные специализированные продукты питания?
- Необходимо ли «усиление» грудного молока у поздних недоношенных и доношенных детей при отсутствии или недостаточных прибавках массы тела?
- Нужен ли перерасчет на фактический и долженствующий вес различных нутриентов? Это возможно только при проведении парентерального питания.
- Какие применять целевые значения белка, жира, углеводов, калорий на кг/массы тела при расчете энтерального питания у доношенных детей с ЗВУР?
- Должна ли отличаться дотация электролитов и витаминов у детей с ЗВУР от принятых норм для детей того же гестационного возраста с нормальными массо-ростовыми показателями?

Несмотря на постоянные усовершенствования протоколов вскармливания, технологию «агрессивной» тактики парентерального питания и раннее начало энтерального кормления, обогащение грудного молока и использование специализированных адаптированных сме-

сей для недоношенных детей, не удастся исключить основной проблемы физического развития недоношенных детей и тем более родившихся с ЗВУР, в виде высокой частоты постнатальной гипотрофии [50]. По данным исследования, проведенного в НЦАГиП, у всех детей с массой тела при рождении менее 1500 г, родившихся с ЗВУР, к 36-й неделе постменструального возраста (или моменту выписки из стационара, если она происходила раньше) масса тела не достигала 10-го перцентиля по графику Фентона 2013 г. Однако до сих пор остается неясным, как интенсивно должны расти недоношенные дети с ЗВУР. Нормативные параметры постнатального увеличения массы тела, роста и окружности головы для них не установлены, а тактика вскармливания недоношенных детей с ЗВУР остается предметом дискуссий [51].

Таким образом, проблема сохраняющихся низких показателей физического развития у детей с ЗВУР по отношению к сверстникам не может быть решена только увеличением дотации питательных веществ, так как ни один из доступных на сегодня питательных субстратов не может нормализовать состояние эндокринной системы и компенсировать нарушенное внутриутробное программирование. Это является одной из причин очень осторожных высказываний в отношении усиленного вскармливания и рациональности обеспечения быстрого «догоняющего роста» у детей с ЗВУР [52].

В настоящее время имеются данные, подтверждающие, что риск развития последствий ЗВУР для детей с низкой массой тела при рождении не так велик до того момента, когда начинается неблагоприятное программирование, т.е. проблему программирует не сам малый вес, а последующий быстрый скачок роста [3]. Более высокие массо-ростовые показатели в возрасте 6–18 месяцев у детей, родившихся с низкой массой тела, коррелируют с более высоким уровнем артериального давления в возрасте 30 лет и с более высоким показателем уровня проинсулина в плазме крови в возрасте 13–16 лет, т.е. являются фактором риска развития инсулинорезистентности и диабета 2 типа [32]. В этой связи тезис о том, что особенно важно предотвратить избыточные прибавки в массу тела после того, как ее дефицит будет восстановлен и данные физического развития сравняются со средневозрастными, приобретает особую значимость.

Ряд исследователей придерживается мнения о вреде избыточного питания в первые недели жизни у детей с малой массой тела при рождении. С учетом особенностей функционирования ферментных систем, работы ЖКТ, мочевыделительной системы и риска развития в будущем метаболического синдрома, фазу «усиленного питания», вероятно, необходимо исключить из программы питания детей, родившихся с ЗВУР. Определяя потребность в энергии и макронутриентах, при расчете питания следует использовать нормативы, разработанные для данного срока гестации, а не для данной массы тела. Так, доношенный ребенок с ЗВУР должен получать белок и калории в таком же количестве, как и здоровый ребенок: 110–150 ккал/кг/сут, белок — 1,8–2,0 г/кг/сут [53]. Есть также и мнение о том, что допустимым считается набор веса, соответствующий 3-му перцентилю [54].

Таким образом, необходимость коррекции нутритивного статуса ребенка, родившегося с ЗВУР, несомненна. Однако до настоящего времени окончательно не определена в целом степень «пищевой» нагрузки у детей с различной степенью и вариантом ЗВУР, особенно у недоношенных детей. Вероятно, ответы на поставленные вопросы и дискуссионные аспекты будут представлены в обновленной Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года (в 2019 г.), находящейся в настоящее время в разработке у ведущих специалистов по вопросам питания в Российской Федерации.

Об опыте организации питания детей, родившихся с ЗВУР и нутритивным дефицитом

При условии переносимости молочного белка у детей с неотягощенным аллергическим анамнезом среди адаптированных заменителей грудного молока в случаях его отсутствия, хорошо зарекомендовала себя смесь для питания на основе козьего молока Кабрита Голд 1 [55, 56]. Еще в 1900 г. Парижская академия медицинских наук признала козье молоко высокодиетическим продуктом и рекомендовала его для питания ослабленных детей и взрослых [55]. Из установленных преимуществ смеси на основе козьего молока в сравнении с формулами на основе коровьего молока можно отметить лучшую усвояемость жира, исчезновение кишечных колик, оптимальную динамику массы тела [55]. Указанная смесь является

наиболее сбалансированным заменителем грудного молока, полученным на основе козьего молока, что определяется особенностями ее состава: это прежде всего сывороточная формула, а в казеиновой ее фракции доминирует β -казеин (известно, что α -s₁-казеин определяет уровень коагуляции белка), и поэтому белок козьего молока образует мягкий, легко перевариваемый сгусток в желудке, подобный сгустку белка грудного молока [41]. Она содержит сывороточный α -лактальбумин, имеет малый размер жировых глобул и содержание белка 1,5 г/100 мл. В состав жирового компонента смеси (1-я, 2-я, 3-я формулы) включен липидный комплекс DigestX с высоким содержанием в молекуле глицерола пальмитиновой кислоты в sn-2-позиции (42%), аналогично грудному молоку. Этот комплекс способствует улучшению усвоения жира путем уменьшения экскреции жирных кислот с калом, а также улучшению усвоения кальция в результате снижения экскреции кальция с калом. В смесях содержатся пребиотики (галакто- и фруктоолигосахариды) и пробиотики (бифидобактерии BB12), нуклеотиды, длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, витамины, макро- и микронутриенты.

В связи с вышеизложенным представляем собственный опыт применения данной смеси. По нашему мнению, особенности состава этой смеси позволяют рассматривать ее в качестве возможного предпочтительного продукта для доношенных детей, родившихся с ЗВУР, и детей раннего возраста с умеренным дефицитом питания.

На базе Государственной Новосибирской областной клинической больницы было проведено исследование, в рамках которого была осуществлена клинико-лабораторная оценка переносимости указанной смеси у детей периода новорожденности и раннего возраста (первых 3 месяцев жизни), в том числе родившихся с ЗВУР. Анализировали динамику массы тела, переносимость смеси (наличие/отсутствие диспепсических проявлений, функциональных нарушений ЖКТ, аллергических реакций, динамику биохимических показателей — уровня общего белка, альбумина, мочевины, а также показатели гемограммы и общего анализа мочи). При рандомизации группы исследования критериями исключения считали недоношенность, критическое и тяжелое состояние детей, наличие механической и динамической кишечной непроходимости, лак-

тазной недостаточности, некротический энтероколит, врожденные пороки развития ЖКТ, наследственные болезни обмена веществ, непереносимость белков коровьего молока. Исследование было проспективным наблюдательным, с обязательным оформлением информированного согласия матерей.

На момент формирования группы все дети находились в отделении патологии новорожденных на стадии реконвалесценции различных соматических заболеваний, на совместном посту с матерью, на искусственном вскармливании в связи с отсутствием грудного молока у их матерей. Дети имели стабильную прибавку в массе тела, усваивали полный объем энтерального питания и не нуждались в назначении лечебных смесей. Исследование продолжалось 3 месяца, длительность приема смеси для каждого ребенка составила от 10 дней до 3 недель (в среднем 16 дней). Оценку переносимости и эффективности продукта осуществляли по динамике состояния больного и критериям, занесенным в протокол наблюдения. Проводилась оценка динамики массы тела (среднесуточные прибавки), функции ЖКТ (наличие и степень выраженности срыгиваний, метеоризма, расстройств стула и характеристики копрограммы), биохимических показателей крови (не менее 1 раза в неделю). Все показатели сравнивали с исходными значениями. В исследование были включены 45 детей, родившихся при сроке гестации 38–41 неделя. При рождении 10 (22%) детей имели признаки ЗВУР I–II степени (преимущественно гипотрофический вариант), у 11 (24%) детей имелись признаки постнатальной гипотрофии I степени. Исходно (до начала исследования) пациенты получали базовые смеси на основе сывороточных белков коровьего молока.

Все дети в исследуемой группе имели удовлетворительную переносимость «изучаемой» смеси, отрицательной динамики по состоянию нутритивного статуса, функций ЖКТ, а также развитие аллергических реакций не зарегистрировано.

Дисфункция ЖКТ в виде выраженного метеоризма была зарегистрирована у 7 (15,5%) детей в момент перехода на смесь Кабрита Голд 1. В динамике к концу первой недели эта симптоматика сохранялась у 5 детей. При этом отмечено уменьшение степени выраженности данного симптома и его купирование на второй неделе приема смеси, когда объем потребляемого продукта увели-

чился в среднем в 1,3 раза. Следует отметить, что до перехода на смесь на основе козьего молока дети нуждались в назначении прокинетики и препаратов, содержащих симетикон, но уже к концу первой недели ее приема указанные средства были отменены. Значимых нарушений консистенции и регулярности стула у детей не отмечено. Исходно, до начала приема изучаемой смеси, у 12 детей имелись срыгивания на 1–2 балла по шкале оценки интенсивности срыгиваний [57], которые купировались на второй неделе приема смеси. При оценке результатов биохимического анализа крови не установлено отклонений изучаемых показателей от нормативных значений (исходный уровень значений показателей также находился в пределах нормы). Содержание мочевины не превысило верхней границы нормы ни в одном случае, также не отмечалось снижения данного показателя ниже контрольных значений. Отклонений в общем анализе мочи, свидетельствующих о почечной дисфункции, не определялось.

Следует отдельно остановиться на характеристике детей с состоянием гипотрофии в постнатальном периоде и исходно имевших дефицит питания, то есть родившихся с признаками ЗВУР I–II степени. Таких детей из всей группы исследования в общей сложности было 21 (46,6%). Именно наличие указанных состояний послужило основанием смены питания для данной категории пациентов, поскольку прибавки в массу тела не были удовлетворительными при использовании базовых смесей на основе сывороточных белков коровьего молока. В частности, до момента назначения смеси на основе козьего молока среднесуточная прибавка массы тела у детей несколько отличалась от средних значений по группе и на предшествующей исследованию неделе составила (также по средним значениям) не более 15 г. Уже к концу первой недели приема изучаемой смеси среднесуточная прибавка массы тела у детей этой подгруппы увеличилась до 25 г, а к концу 2-й недели — до 35 г. Необходимо отметить, что описанные выше признаки гастроинтестинальной дисфункции до начала исследования имели место именно среди детей с гипотрофией и ЗВУР.

При опросе матерей относительно толерантности детей к питанию и комфортности в поведении детей были получены положительные отзывы.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что молочная

kabrita™
Нежное питание
на основе козьего молока

Kabrita® GOLD

Смеси на основе натурального козьего молока

Kabrita® GOLD = преимущества козьего молока + современные ингредиенты для роста, развития и защиты малыша

- Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока*
- **DIGEST[®]X** для комфортного пищеварения, снижения риска запоров и лучшего усвоения кальция
- Пребиотики ГОС и ФОС, пробиотики (живые бифидобактерии *Bifidobacterium BB-12[®]*), омега-кислоты DHA и ARA, 5 нуклеотидов, витамины и минералы



Сделано в Голландии

www.kabrita.ru
8 800 100 55 12

*Дети на искусственном вскармливании легче усваивают смеси на основе козьего молока, т.к. его белки по своему размеру значительно меньше белков коровьего молока. (Morgan at all, Handbook of milk of non-bovine mammals, Blackwell Publishing, 2006). Грудное молоко - лучшее питание для младенца. Рекомендуется консультация с медицинским работником перед введением смеси. Адаптированная молочная смесь Kabrita® 1 GOLD на основе козьего молока, от 0 до 6 месяцев, 800 г.; Последующая адаптированная молочная смесь Kabrita® 2 GOLD на основе козьего молока, с 6 месяцев, 800 г.; Сухой молочный напиток Kabrita® 3 GOLD на основе козьего молока, с 12 месяцев, 800г. Для медицинских сотрудников. Представительство тм Kabrita® в России. Товар зарегистрирован. Реклама.

смесь на основе козьего молока Кабрита Голд 1 характеризуется хорошей переносимостью при использовании в качестве основного продукта питания у детей, начиная с периода новорожденности. Смесь формирует адекватный «нутри- тивный статус», обеспечивая стабильную прибавку в массе тела, положительные изменения значений показателей белко- вого обмена. Кроме того, она оказывает определенный «лечебный» эффект при наличии у детей с дефицитом питания I степени функциональных расстройств питания в виде метеоризма, срыгива- ний. У детей с умеренным дефицитом питания и постнатальной гипотрофи- ей I степени отмечена отчетливая поло- жительная динамика в нутритивном статусе в сравнении с показателями при использовании формул на основе сыво- роточных белков коровьего молока.

Заключение

Задача клинициста при работе с деть- ми, родившимися с низкой массой тела и/или имеющими в анамнезе ЗВУР, состоит в своевременном выявлении дефицита питания еще в период вну- триутробного развития и далее после рождения, включая детей, родивших- ся преждевременно. Следует помнить, что здоровье детей с ЗВУР находится под угрозой и нуждается в надле- жащей поддержке. Эта задача включает в себя также идентификацию неболь- шой, но здоровой группы детей, име- ющих конституциональные особенности роста, для того, чтобы избежать при- чинения «ятрогенного вреда» неоправ- данными медицинскими вмеша- тельствами [2]. С другой стороны, детям с ЗВУР необходимо комплексное медицинское сопровождение, включая в тяжелых случаях пребывание в отде- лении реанимации, они нуждаются в поддержке терморегуляции, гомео- стаза, решении проблем обеспечения нутриентами. Идеальным продуктом питания для них является грудное молоко, но для обеспечения высоких потребностей в питательных веществах может потребоваться его фортифика- ция (исключительно по медицинским показаниям) и использование специа- лизированных продуктов питания [58]. Часто развивающееся у данной катего- рии пациентов состояние, обозначае- мое как «Failure to thrive» («отказ про- цветать»), ассоциируется с нарушением иммунной функции, ростом заболевае- мости, тяжестью инфекционных болез- ней (особенно диареи и пневмонии), повышенной смертностью в возрасте

до 5 лет [34]. В связи с этим достижение нормальной траектории роста имеет решающее значение в целях содействия «краткосрочному» здоровью и выжива- нию младенцев. Необходим компро- мисс между долго- и краткосрочными последствиями быстрого начала роста и понимание того, что подход к плани- рованию питания должен быть инди- видуальным, персонифицированным. По мнению A. Lukas с соавт., требуются дальнейшие исследования и разработ- ка критериев достаточности питания для детей с ЗВУР [3]. Пока не дости- нута единая позиция, в частности, по вопросу о том, какие показатели считать должествующими для детей, рожденных с ЗВУР. По имеющимся таблицам оценки физического раз- вития нельзя определить «желаемый» показатель с учетом последствий для здоровья. Такие таблицы не содержат ранжирования траекторий индивиду- ального роста в зависимости от риска сердечно-сосудистых заболеваний или замедления темпов прироста окру- жности головы в зависимости от после- дующего когнитивного потенциала. Также пока мало известно о том, какие именно аспекты роста и связанного с ним состава тела наилучшим образом позволяют предсказать уровень здоро- вья в дальнейшем [3]. ■

Статья написана при финансовой поддержке компании «Хипрока Нутришн Ист Лимитед».

Литература

- Hirst J., Villar J., Kennedy S., Bhutta Z. Being born stunted and/or wasted need not be inevitable/International Pediatric Association Newsletter Year 2015. Vol. 10; Issue 1: 9–14.
- Ross M. G., Smith C. V. Fetal Growth Restriction. Update 2018. <http://emedicine.medscape.com/article/261226-overview>. [Accessed 22 July, 2018].
- Lukas A., Makrides M., Ziegler E. Importance of growth for health and development. Nestle Nutr. Inst. Workshop Series Pediatr. Program. 2010; 65: 251 p.
- Levine T. A., Grunau R. E., McAuliffe F. M. et al. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review // Pediatrics. 2015. Vol. 135, № 1. P. 126–141. DOI: 10.1542/peds.2014–1143.
- Савельева Г. М., Шалина Р. И., Панина О. Б., Курцер М. А. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 479 с.
- Василькова Н. Ю. Особенности нарушений роста у детей с наследственной патологией. Автореф. дис. ... к.м.н. Новосибирск, 2004. 18 с.
- Горбань Т. С., Дегтярева М. В., Бабак О. А. и др. Особенности течения неонатального периода у недоношенных новорожденных детей с задерж- кой внутриутробного развития // Вопр. практ. педиатрии. 2011. Т. 6, № 6. С. 8–13.
- Письмо Министерства здравоохране- ния Российской Федерации от 21.11.2017 № 15–2/10/2–8090 «О направлении методиче- ских рекомендаций «Оценка физического раз- вития детей и подростков».
- Стандартные показатели ВОЗ в области развития ребенка: методы и разработки [Электронный ресурс]. Группа ВОЗ по многофокусному иссле- дованию эталонов роста // ActaPaediatrica. 2006. Vol. 95, Suppl. 450. P. 76–85. Режим доступа: [http://www.who.int/childgrowth/standards/acta_ paediatrica2006_suppl450_pp76_85_rus.pdf](http://www.who.int/childgrowth/standards/acta_paediatrica2006_suppl450_pp76_85_rus.pdf).
- Tanis R. Fenton. A new fetal-infant growth chart for preterm infants developed through a meta-analysis of published reference studies // BMC Pediatrics. 2003, p. 5–10.
- Villar J., Giuliani F., Bhutta Z. A., Bertino E., Ohuma E. O., Ismail L. C. et al. Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21 st Project // Lancet Glob Health. 2015, 3 (11): e681–e691. DOI: 10.1016/S2214–109 X (15)00163–1.
- Victoria C. G., Villar J., Barros F. C., Bertino E., Noble J. A., Purwar M. et al. Anthropometric characterization of impaired fetal growth: risk factors for and prognosis of newborns with stunting or wasting // JAMA Pediatr. 2015, 169 (7): e151431. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.1431.
- Немребенко О. К. Метаболическое программ- ирование в антенатальном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; 11 (6): 58–64.
- Bernstein I. M., Horbar J. D., Badger G. J. et al. Morbidity and mortality among very-low-birth- weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network // Am J Obstet Gynecol. 2000, Jan. 182 (1 Pt 1): 198–206. DOI: 10.1016/S0002–9378 (00)70513–8.
- Кириллова Е. А. Особенности раннего физиче- ского и стато-моторного развития недоношен- ных детей с задержкой внутриутробного разви- тия. Дисс. ... к. м.н., 2017. 146 с.
- Близнецова Е. А., Антонова Л. К., Кулакова Н. И. Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутри- тробного развития // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 3. С. 83–88.
- Villar J., Puglia F., Fenton T., Cheikh Ismail L., Staines-Urias E., Giuliani F. et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the Newborn Body Composition Study of the INTERGROWTH-21 st Project Pediatr Res 2017.
- Okada T., Takahashi S., Nagano N., Yoshikawa K., Usukura Y. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small for- gestational-age infants: implications of catch- up fat // Hosono Pediatr Res. 2015, Jan;

- 77 (1–2): 136–142. DOI:10.1038/pr.2014.164.
19. Eriksson L., Haglund B., Odland V., Altman M., Ewald U., Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia // *Acta Paediatr.* 2015; 104 (3): 259–263. DOI: 10.1111/apa.12888.
20. Weisz B., Hogen L., Yinon Y., Gindes L., Shrim A., Simchen M. et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monochorionic twins. *Twin Res Hum Genet Off // J Int Soc Twin Stud.* 2011; 14: 457–462. DOI: 10.1375/twin.14.5.457.
21. Damodaram M., Story L., Kulinskaya E., Rutherford M., Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth — restricted fetuses // *J Obstet Gynaecol.* 2011; 51: 204–209. DOI: 10.1111/j.1479–828X.2011.01299.x.
22. Ни А. Н., Фадеева Т. Ю., Быкова О. Г. Нутритивный статус детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития // *Вопросы детской диетологии.* 2011; 4: 9–13.
23. Bozzetti V., Tagliabue P. E. Enteral feeding of intrauterine growth restriction preterm infants: theoretical risks and practical implications // *Pediatr Med Chir.* 2017, Jun 28; 39 (2): 160. DOI: 10.4081/pmc.2017.160.
24. Isabelle M. C. Ree, Vivianne E. H. J., Smits-Wintjens, Esther G. J., Rijntjes-Jacobs, Iris C. M., Pelsma, Sylke J., Steggerda Frans J., Walther Enrico Lopriore. Necrotizing Enterocolitis in Small — for — Gestational — Age Neonates: A Matched Case-Control Study // *Neonatology.* 2014; 105: 74–78. DOI: 10.1159/000356033.
25. Tidjani Alou M., Lagier J. C., Raoult D. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders // *Human Microbiome Journal.* 2016; 1: 3–11. DOI: 10.1016/j.humic.2016.09.001.
26. Печуров Д. В., Володина Н. А., Лунатова Е. С. Содержание α 1-антитрипсина и трансферина в сыворотке крови детей раннего возраста с гипотрофией // *Педиатрия.* 2011; 90: 43–47.
27. Щеплягина Л. В., Непребенко О. К. Питание беременной женщины и программирование заболеваний ребенка на разных этапах онтогенеза (теоретические и практические вопросы) // *Лечение и профилактика.* 2012; 1 (2): 7–15.
28. Фадеева Т. Ю. Клинико-функциональные особенности развития плода и новорожденного с задержкой внутриутробного развития. Автореф. дис. ... к.м.н. Владивосток, 2012. 23 с.
29. Ни А. Н., Фадеева Т. Ю., Васильева Т. Г., Зернова Е. С., Шишацкая С. Н. Патогенетические аспекты нарушения обмена фолиевой кислоты при задержке внутриутробного развития плода // *Современные проблемы науки и образования.* 2016. № 2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24187> (дата обращения: 15.08.2018).
30. Giussani D. A., Niu Y., Herrera E. A., Richter H. G., Camm E. J., Thakor A. S., Kane A. D., Hansell J. A., Brain K. L., Skeffington K. L., Itani N., Wooding F. B., Cross C. M., Allison B. J. Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014; 814: 77–87. DOI: 10.1007/978-1-4939-1031-1_7.
31. Платовская Д. В. Дети с задержкой внутриутробного развития: ранняя гормональная адаптация и клинико-психологические особенности. Автореф. дис. ... к.м.н. Воронеж, 2011. 24 с.
32. Непребенко О. К. Младенческие истоки хронических неинфекционных заболеваний: сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания // *Педиатрия.* 2014. Т. 93, № 5. С. 109–117.
33. Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А., Суркова Е. Н. Отдаленные последствия неправильного вскармливания детей. Уч. пос. для врачей. М., 2011. С. 13–14.
34. Sirotiak A. P., Pataki C. Failure to Thrive Updated: Apr 21, 2017 <https://emedicine.medscape.com/article/915575> [Accessed 25 July, 2018].
35. Gluckman P. D., Hanson M. A., Low F. M. The role of developmental plasticity and epigenetics in human health // *Birth Defects Res. C Embryo Today.* 2011; 93: 12–18. DOI: 10.1002/bdrc.20198.
36. Barker D. J. The developmental origins of chronic adult disease // *Acta Paediatr.* 2004; 93 (Suppl.): 26–33. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00236.x.
37. Boubred F., Jamin A., Buffat C., Daniel L., Borel P., Boudry G., Le Huéron-Luron I., Simeoni U. Neonatal high protein intake enhances neonatal growth without significant adverse renal effects in spontaneous IUGR piglets // *Physiol Rep.* 2017, May; 5 (10). pii: e13296. DOI: 10.14814/phy2.13296.
38. Frank M. Ruemmele F. M., Garnier-Lengliné H. Why Are Genetics Important for Nutrition? Lessons from Epigenetic Research // *Ann. Nutr. Metab.* 2012; 60 (Suppl. 3): 38–43.
39. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации / Под ред. А. А. Баранова, В. А. Тутельяна. М., 2010. 68 с.
40. Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G., Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2005; 162: 397–403. DOI: 10.1093/aje/kwi222.
41. Скворцова В. А., Непребенко О. К., Боровик Т. Э. Нарушения питания у детей раннего возраста // *Лечащий Врач.* 2011; 1: 36–41.
42. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей / Под ред. проф. Т. Э. Боровик, проф. К. С. Ладодо. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. 720 с.: ил.
43. Calder P. C. S-3 fatty acid, inflammation and immunity—relevance to postsurgical and critically ill patients // *Lipids.* 2004; 39: 1147–1161.
44. Скворцова В. А., Боровик Т. Э., Баканов М. И. и др. Нарушения питания у детей раннего возраста и возможности их коррекции // *Вопросы современной педиатрии.* 2011; 10 (4): 119–125.
45. Schutzman D. L., Porat R., Salvador A., Janeczko M. Neonatal nutrition: a brief review // *World J Pediatr.* 2008; 4: 248–253. DOI: 10.1007/s12519-008-0046-2.
46. Энтэральное вскармливание недоношенных. Клинические рекомендации. М., 2015. 28 с.
47. Oddie S. J., Young L., McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017, Issue 8. Art. № CD001241. DOI: 10.1002/14651858.CD001241.pub7.
48. Kempley S., Gupta N., Linsell L. et al. Feeding infants below 29 weeks' gestation with abnormal antenatal Doppler: analysis from a randomised trial // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99: 6–11.
49. Халецкая О. В., Суслова М. А., Яцышина Е. Е., Федорина Н. А. Подходы по оптимизации питания и физического развития у недоношенных новорожденных на втором этапе выхаживания // *Медицинский альманах.* 2018, № 3 (54), с. 42–44.
50. Рюмина И. И., Нароган М. В., Грошева Е. В., Десярева А. В. Трудные вопросы энтерального вскармливания недоношенных детей // *Доктор. Ру.* 2014. № 3 (91). С. 12–17.
51. Descamps Olivier S., Eric T., Pierre-Francois G. Does FTO have a paradoxical effect in fetal life? // *BMC Genetics.* 2014; 15: 145. DOI: 10.1186/s12863-014-0145-0.
52. Henriksson P., Eriksson B., Forsum E., Löf M. Gestational weight gain according to Institute of Medicine recommendations in relation to infant size and body composition // *Pediatr Obes.* 2015, Oct; 10 (5): 388–394. DOI: 10.1111/jipo.276.
53. Неонатология. Том 1. Детские болезни. Учебник / Под ред. Н. Н. Володиной, Ю. Г. Мухиной, А. И. Чубаровой. М.: Династия, 2011. С. 79.
54. Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Прокитте Г. Неонатология. Практические рекомендации. М.: Медицинская литература, 2011. С. 153.
55. Боровик Т. Э., Семенова Н. Н., Лукьянова О. Л. и др. К вопросу о возможности использования козьего молока и адаптированных смесей на его основе в детском питании // *Вопросы современной педиатрии.* 2013; 12 (1): 8–10.
56. Juarez M., Ramos M. Physico-chemical characteristics of goat milk as distinct from those of cow's milk // *Int. Dairy Fed. Buffi.* 1986; 202: 54–67.
57. Vandenplas Y. The diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in infants and children // *Ann. Med.* 1993; 25 (4): 323–328. Review. PubMed. PMID: 8217096.
58. Carducci B., Bhutta Z. Care of the growth-restricted newborn // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018, May; 49: 103–116. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.003.

Дисфункциональные механизмы синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков: от патогенеза к терапии (материалы к дискуссии)

А. П. Рачин*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

С. Н. Выговская*, кандидат медицинских наук

М. Б. Нувахова*, кандидат медицинских наук

А. А. Кузюкова*, кандидат медицинских наук

С. А. Рачин**

* ФГБУ НМИЦ РК МЗ РФ, Москва

** ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. В данной научной статье будут представлены дисфункциональные механизмы формирования ряда клинических проявлений синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков, а также обоснование по применению препарата на основе релиз-активных антител.

Ключевые слова: дисфункциональные расстройства, синдром вегетативной дистонии у детей, препарат на основе релиз-активных антител.

Dysfunctional mechanisms of vegetative dystonia in children and adolescents: from pathogenesis to the therapy (materials for the discussion)

A. P. Rachin, S. N. Vygovskaya, M. B. Nuvakhova, A. A. Kuzukova, S. A. Rachin

Abstract. This scientific publication will cover dysfunctional mechanisms of formation of some clinical manifestations of vegetative dystonia syndrome in children and adolescents, as well as the basis for use of the preparation based on release-active antibodies.

Keywords: dysfunctional disorders, vegetative dystonia syndrome in children, preparation based on release-active antibodies.

В последние годы в реальной клинической практике приходится часто сталкиваться с научной дискуссией: «Что лежит в основе формирования синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков? Этот диагноз представляет собой синдром в структуре конкретного соматического заболевания или же клинические проявления актуальной болезни?» [1].

В данной научной статье будут представлены дисфункциональные механизмы формирования основных клинических проявлений синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков, реализация которых осуществляется в первую очередь через индивидуально значимые стрессовые реакции.

Почему же «подростковый стресс» занимает ведущее место в формировании синдрома вегетативной дистонии? Давайте разбираться.

Стресс — это универсальное явление в жизни современных подростков, затрагивающее их здоровье и благополучие. Высокие уровни стресса могут быть связаны с появлением флюктуирующих соматических симптомов (таких как алгические проявления, повышенная тревожность и др.), заставляющих подростка и его родителей обращаться за медицинской помощью [2]. Педиатры и другие специалисты, занимающиеся охраной здоровья подростков, часто встречаются пациентов с такими симптомами и не могут адекватно объяснить состояние какой-либо органической причиной. Диагностика и ведение таких подростков вызывает много проблем и требует осведомленности о роли стресса и других психологических факторов в развитии и сохранении психосоматических симптомов у пациента [3].

Психосоматические нарушения обычно определяются тогда, когда психологические факторы являются основной составляющей в развитии обострения или сохранении заболевания. Относительный термин «соматизация» относится к тенденции сообщать о физикальных симптомах, не имею-

¹ Контактная информация: 7851377@gmail.com

сих патофизиологической основы, или значительно превосходят то, что можно выявить на основании объективных медицинских данных [4].

Следует отметить, что термин «психосоматический» все больше замещается такими терминами, как биопсихосоциальный и биобихевиоральный — понятиями, все более отражающими понимание того, что психологические, социальные и биологические факторы являются неразрывными и взаимозависимыми аспектами многих дисфункциональных заболеваний как у детей, так и у взрослых.

Стресс можно определить как требование адаптации и преодоление трудностей обычно в ответ на изменение условий жизни. Если требование изменений превосходит способности и ресурсы, то проявляются негативные эффекты стресса, такие как клинические проявления синдрома вегетативной дистонии.

В подростковом возрасте иногда возникает соматизированная дистимия (характерны жалобы на общее плохое самочувствие, сердцебиение, одышку, запоры, слезливость, плохой сон с частыми пробуждениями). Сниженное настроение обычно слабо выражено с преобладанием тревоги. Нередко телесные ощущения перекрываются расстройствами настроения с формированием общих симптомов. При этом подавленность, тоскливость приобретают физикальный оттенок (жжение в области гортани или кишечника, «леденящий холод» под ложечкой и др.). В клинической картине отмечается минимальная выраженность витальной гипотимии и преобладание соматовегетативных и патохарактерологических симптомов комплексов.

На первых этапах интенсивность дистимического аффекта, а также тревожные опасения за свое здоровье сочетаются с внутренним напряжением и массивными вегетативными расстройствами, которые колеблются в связи с меняющимися условиями жизни. По мере хронизации данного состояния уменьшается острота тревожных расстройств, а социальная среда все меньше оказывает влияние на динамику клинических проявлений.

В ряде случаев вегетативные расстройства носят преимущественно симпатическую или парасимпатическую направленность. При преобладании симпатикотонии отмечается бледность и сухость кожи, белый или розовый дермографизм, блеск склер, расширение зрачков, иногда легкий экзофтальм. Конечности холодные, температура тела неустойчива, при инфекционных заболеваниях имеется склонность к гипертермии. Снижена переносимость жары, духоты, шума, яркого света, кофе и др. Могут возникать парестезии, мышечная дрожь, сердцебиение, атонические запоры. Масса тела нередко снижена при хорошем аппетите. Нарушен сон. Физическая активность повышена, работоспособность лучше в вечернее время. Способность к запоминанию и сосредоточению понижена.

Для преобладания парасимпатических реакций характерны акроцианоз, усиление сосудистого рисунка, временами — чувство прилива и покраснение кожи, яркий, стойкий красный или смешанный дермографизм, повышенная влажность ладоней и стоп, усиленная саливация, плохая переносимость холода. Могут наблюдаться головокружение, чувство «неполноты вдоха», тошнота, повышенное газообразование, спастические запоры или диарея.

В структуре синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков наиболее часто выявляются различные алгические проявления: кардиалгии (у 50–55% больных); абдоминальные боли, чаще пароксизмального характера (у 30–35%); головные боли (25–38%), которые по своим клиническим проявлениям укладываются в диагностические критерии мигрени, головной боли напряжения (ГБН) или цервикогенной головной боли (ГБ) [5, 6]. Последнее обстоятельство позволяет рассматривать клинические проявления вегетативной дисфункции синдромально в структуре неврологического диагноза — «Мигрень. G.43» и «Головная боль напряжения. G.44».

К примеру, по данным научного исследования А. М. Тынтеровой (2008), выполненного при детальном обследовании 168 подростков (средний возраст — 16,5 лет), страдающих ГБ, в высоком проценте отмечался синдром вегетативной дистонии. Подросткам были свойственны вегетативные проявления в кардиоваскулярной системе, гипервентиляционные расстройства, нарушение сосудистой регуляции и склонность к паническим атакам [14]. При анализе различных проявлений вегетативной дистонии оказалось, что степень выраженности различных симптомов синдрома вегетативной дистонии при всех нозологических формах ГБ — высокая и достоверно отличается от контрольной группы. Так, при хронической ГБН вегетативная дисфункция по шкале А. М. Вейна и А. Д. Соловьевой составила 26,4 балла, при эпизодической ГБН — 22,7 балла, на фоне мигрени — 25,7 балла, а при цервикогенной ГБ — 26,4 балла. Отмечено, что вегетативная дисфункция у подростков оказалась более выражена, чем у детей школьного возраста, и менее представлена, чем у взрослых. При эпизодической ГБН более высокий уровень вегетативной дисфункции выявлен у девочек ($27,4 \pm 2,2$), а на фоне мигрени — у мальчиков ($29,7 \pm 2,3$). Хроническая ГБН и цервикогенная ГБ отличались относительно одинаково высоким уровнем синдрома вегетативной дистонии независимо от пола. С возрастом увеличивались проявления вегетативной дисфункции при всех типах ГБ, за исключением цервикогенной ГБ, при которой проявления синдрома вегетативной дистонии уменьшались [7].

Следует обратить особое внимание, что в механизмах формирования цефалгического синдрома у детей и подростков важная роль принадлежит нарушению равновесия между ноцицептивной (болевого) и антиноцицептивной (противоболевой) системами.

Ноцицептивная система представляет собой непрерывную цепь, состоящую из специфических ноцицепторов, афферентных проводников, лемнисковых и экстралемнисковых путей, ядер ретикулярной формации, вентрального постеролатерального ядра зрительного бугра, сенсорных областей коры. Антиноцицептивная система также представлена на различных уровнях центральной нервной системы — система воротного контроля боли на уровне сегментного аппарата спинного мозга; нисходящие ретикуло-спинальные пути, берущие начало на разных уровнях ствола мозга; гипоталамо-спинальная система торможения боли, таламическая антиноцицептивная система, соматосенсорная область коры. Функцию антиноцицептивной системы можно оценить по манифестации защитных рефлексов, соматовегетативным реакциям эмоционального реагирования на боль и комплексу сопровождаемых симптомов (светово-и звукобоязнь) при увеличении интенсивности боли.

Кроме этого при синдроме вегетативной дистонии подростки могут отмечать ощущение «замирания», «останов-

ки» или «перебоев» в сердце (в 20–25%) или жаловаться на ощущение «стянутости» в горле (в 40–45%). Вегетативные нарушения, как правило, полисистемны и могут быть как перманентными, так и пароксизмальными. При этом собственно вегетативные феномены часто не отделяются от тревожно-депрессивных нарушений, образуя единую патогенетическую сущность болезни. Этому также способствуют излишне проявляющееся чувство ответственности или обязательности, боязнь социальной изоляции, чрезмерное представление о долге и повышенная тревожность, которая бывает ситуативной и личностной.

Ситуативная тревожность иногда играет положительную роль, например, стимулируя учебную деятельность у подростка. Но чаще всего тревожность возникает, когда ребенком постоянно недовольны или когда его порицают за все промахи, а также при непоследовательном или равнодушном к нему отношении. В том случае, когда переживаемые или временные трудности раздражают взрослых, у ребенка появляется страх сделать что-то плохо или неправильно. Аналогично можно наблюдать ситуации, когда ребенок учится достаточно успешно, но родители ожидают большего и предъявляют ему завышенные, подчас нереальные требования. При постоянном недовольстве школьной успеваемостью или поведением со стороны учителей и родителей, при множестве замечаний, упреков и других отрицательных оценок ситуативная тревожность подкрепляет личностную тревожность и формирует благоприятный фон для возможного развития и поддержания у ребенка клинических проявлений синдрома вегетативной дистонии изолированно или в сочетании с ГБН или мигренью.

Очевидно, что семья формирует личностные особенности ребенка, а также участвует в развитии и поддержании коморбидных вегетативных и алгических расстройств. При этом необходимо учитывать основные моменты специфической системы семейного воспитания, которые заключаются в следующем:

- а) эмоциональный характер семейного воспитания, который основывается на родственных чувствах;
- б) воспитательные воздействия родителей на детей отличаются постоянством и длительностью в самых разнообразных жизненных ситуациях, что обеспечивает глубину влияния на ребенка;
- в) именно семья рождает у ребенка чувство защищенности, любви, принятия;
- г) в семье действуют психологические механизмы социализации, которые обеспечивают содержание и характер столь значимого влияния семьи на ребенка. К таким психологическим механизмам социализации следует отнести подкрепление и идентификацию.

Подкрепление — родители определенным образом реагируют на поведение ребенка: одобряют, поощряют или наказывают его за нарушение каких-то правил. Тем самым у ребенка складываются первые знания о том, что хорошо и что плохо, т.е. формируются определенные социальные нормы поведения.

Идентификация — дети подражают родителям, сознательно и несознательно ориентируются на их пример. У ребенка появляются содержательные представления о социальных ролях и образцы поведения. Важно, каким содержанием в той или иной семье наполняются указанные механизмы.

В зависимости от того, какие методы воспитания преобладают у родителей, складываются взаимоотношения взрослых и детей:

1. Пренебрегающий стиль воспитания характеризуется крайней степенью естественной депривации. Этот стиль характерен, как правило, для асоциальных семей. В семьях такого типа у ребенка наблюдается недоразвитие эмоциональной и интеллектуальной сфер. Он малоактивен, часто делает вид, что не может выполнить поручение. Это проявление феномена «выученной беспомощности».
 2. При авторитарном стиле отношения с ребенком строятся с опорой на незыблемость авторитета родителей, беспрекословное подчинение, неприятие индивидуальности ребенка, его интересов, склонностей. Для ребенка в этом случае характерны низкая самооценка, сниженная активность, безынициативность.
 3. Контролирующий стиль предполагает ограничения в поведении ребенка, но эти ограничения с ним обговариваются, ребенок принимает их как справедливые.
 4. Подчиняющийся стиль — родители удовлетворяют все прихоти и требования ребенка, подчиняются им, стараются изменить себя в соответствии с его требованиями. Это приводит к развитию таких черт характера, как избалованность, эгоцентризм.
 5. Демократический стиль — в отношениях родителей с детьми преобладает дружелюбие, взаимное доверие, уважение. Ребенок включен в семейные проблемы, их обсуждение. У него ярко представлены самостоятельность, активность, уверенность и инициативность.
- У каждого родителя доминирующим является тот или иной стиль поведения. Педагог и психолог, наблюдая за семьей и ребенком, могут определить тип семейного воспитания. Но, кроме того, психологи выделяют типичные нарушения правил семейного воспитания:
1. **Потворствующая гиперпротекция.** Ребенок находится в центре семьи, которая стремится к максимальному удовлетворению его потребностей. Для родителей характерно стремление «поглотить» ребенка, защитить его от всех трудностей, потакание всем его прихотям. При подобном воспитании у ребенка развиваются демонстративные черты характера, болезненная обидчивость, подозрительность, упрямство, агрессивность. Это делает его неуживчивым среди сверстников, т.е. затрудняется социальная адаптация.
 2. **Доминирующая гиперпротекция.** Ребенок также в центре внимания семьи, но родители ставят перед ним многочисленные ограничения, запреты, злоупотребляют контролем. Последствиями такого воспитания является формирование у ребенка таких качеств личности, как зависимость от окружающих, отсутствие самозащиты, скрупулезное следование определенным правилам и излишняя уступчивость.
 3. **Эмоциональное отвержение ребенка.** Воспитание по типу «золушки», чрезмерное реагирование со стороны родителей на незначительное нарушение поведения, игнорирование потребностей ребенка. Это приводит, естественно, к невротическим расстройствам.
 4. **Гипертрофированная моральная ответственность родителей за ребенка перед окружающими.** Высокие требования, недостаточное внимание к состоянию ребенка, частое использование наказаний. У таких родителей ребенок всегда не прав. Поэтому у него появляется нерешительность в общении со сверстниками, склонность к ссорам, самоагрессия, гипертрофированное чувство вины.
 5. **Гипопротекция.** Ребенок предоставлен сам себе, родители его не контролируют, не интересуются им. Поэтому для

ребенка характерны неустойчивый тип поведения, слабая воля.

Из описанного выше становится очевидно, что индивидуально значимые стрессовые ситуации и ближайшее окружение (в частности, семья и школа) оказывают существенное влияние на развитие личности ребенка и при определенных условиях могут способствовать манифестации клинических проявлений синдрома вегетативной дистонии. В зависимости от того, насколько представлены субъективные проявления (жалобы) синдрома вегетативной дистонии со стороны ближнего окружения (семья, школа, друзья), высока вероятность появления подобных клинических проявлений у подростка.

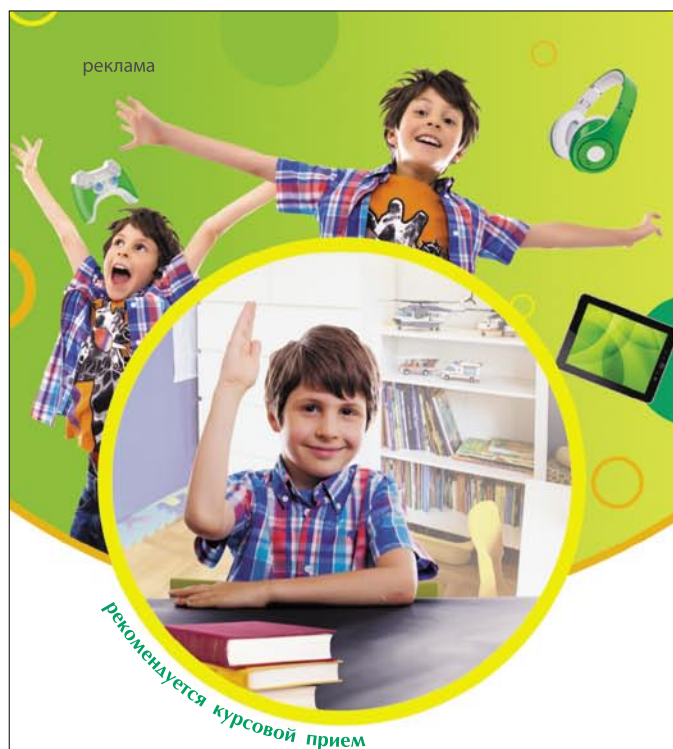
Особое значение это приобретает в период пубертатного периода ребенка, когда происходит формирование его собственного «я». Именно в данный период — период психологического созревания, созревания ребенка как «личности» — любая отрицательная копинг-стратегия (от англ. coping, coping strategy — это то, что делает человек, чтобы справиться со стрессом. Понятие объединяет когнитивные, эмоциональные и поведенческие стратегии, которые используются, чтобы совладать со стрессами и, в общем случае, с психологическими трудными ситуациями быденной жизни) может привести к драматичному результату — постоянному поиску объективных причин имеющихся субъективных проявлений синдрома вегетативной дистонии, неоправданному количеству диагностических методов обследования и необоснованному приему лекарственных препаратов.

К сожалению, дисфункциональные механизмы синдрома вегетативной дистонии полностью не раскрыты, но общепризнанным является представление о том, что они тесно связаны с дисбалансом серотонинергической, норадренергической и дофаминергической нейромедиаторных систем, при этом основные патофизиологические изменения происходят на уровне процессов синаптической передачи.

В этой связи следует отметить, что перспективным препаратом, обладающим терапевтическим потенциалом при лечении синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков, является Тенотен детский, содержащий релиз-активную форму антител к мозгоспецифическому белку S-100.

Релиз-активная форма антител к мозгоспецифическому белку S-100 способна изменять функциональную активность последнего [8]. Белок S-100 участвует в осуществлении базовых функций нервных клеток: проведении нервного импульса, делении и росте нейронов, энергетическом обмене. Изменяя активность ГАМК-ергической системы [20], белок S-100 способен снижать чувствительность нейронов к стрессовым факторам и восстанавливает процессы торможения в центральной нервной системе. Модуляция активности белка S-100 с помощью релиз-активных форм антител к белку S-100 сопровождается, в частности, ноотропным, анксиолитическим и вегетостабилизирующим действием [21], а в механизм реализации эффектов вовлечены практически все основные нейромедиаторные системы (ГАМК-, серотонин-, дофамин-, глутаматергическая), а также сигма-1 рецепторы [9, 22].

Семейство этого белка включает более 20 разновидностей и представляет собой большую подгруппу Ca^{2+} -связывающих белков, экспрессия которых может изменяться при ряде психоневрологических заболеваний.



РУ ЛСР-003309/07 от 22.10.2007 г.

Современный успокаивающий препарат с вегетотропным и ноотропным действием

РЕБЁНОК СПОКОЕН – РАЗВИВАТЬСЯ НАСТРОЕН!

- Помогает уменьшить возбудимость¹ и расторможенность
- Восстанавливает вегетативный гомеостаз²
- Улучшает внимание и способность к обучению³
- Не вызывает сонливости⁴

Горячая линия: +7(495) 681-09-30
www.tenoten-deti.ru



¹Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю. Лечение синдрома дефицита внимания с гиперактивностью Тенотеном Детским: результаты двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2010; 5: 60-65.

²Корабельникова Е.А. Опыт применения препарата Тенотен детский – для коррекции вегетативных нарушений у детей: обзор клинических исследований. Педиатрия. 2014; 93(6): 163-170

³Тарасова О.Н., Шалимов В.Ф. Опыт применения препарата Тенотен детский в терапии расстройств развития учебных навыков у детей. Эффективная фармакотерапия. 2015; 1: 10-19.

⁴Инструкция по медицинскому применению препарата Тенотен детский.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В частности, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном под руководством проф. Н.Н.Заваденко [10], целью которого явилась оценка эффективности и безопасности применения Тенотена детского в дозе по 1 таблетке 3 раза в день в течение 12 недель у 98 детей и подростков с тревожными расстройствами, доказано, что препарат обладает выраженным противотревожным эффектом как по результатам самооценки пациентов, так и по отчетам родителей. При этом анксиолитическая активность препарата наиболее значимо проявилась у детей в возрасте от 5 до 7 лет. Кроме того, у пациентов 8–15 лет лечение Тенотеном детским приводило к регрессу симптомов тревожных расстройств по подшкалам тревожности SCAS «Сепарационная тревожность», «Панические атаки и агорафобия» и «Социальная фобия». На протяжении всего курса лечения Тенотеном детским не было зафиксировано нежелательных явлений.

Эффективность препарата Тенотен детский была доказана и при других состояниях: при синдроме дефицита внимания и гиперактивности, тикозных гиперкинезах и синдроме Туретта, расстройствах развития учебных навыков, нарушениях эмоционально-волевой сферы и когнитивных функций у детей с бронхиальной астмой и других состояниях [11].

Большое количество исследований подтвердило эффективность и безопасность препарата Тенотен детский при синдроме вегетативной дистонии [12–17]. В частности, в выполненном нами исследовании, в котором принял участие 51 пациент (средний возраст — 13,9 года), продемонстрирована эффективность и безопасность применения Тенотена детского в терапии головных болей напряжения в сочетании с синдромом вегетативной дистонии. Проведенная 8-недельная терапия (по 1 таблетке 3 раза в день) привела к уменьшению частоты приступов головных болей, нивелированию сопутствующих вегетативных нарушений, а также повышению показателей когнитивных функций, а именно концентрации внимания, по результатам корректурной пробы. Противотревожное и антидепрессивное действие Тенотена детского способствовало восстановлению психоэмоционального состояния пациентов и улучшению их психологической адаптации в коллективе [18].

Наиболее полный обзор результатов клинических исследований препарата Тенотен детский для коррекции вегетативных нарушений у детей подготовлен и представлен в 2014 г. проф. Е.А.Корабельниковой [19].

Таким образом, подводя итоги представленной выше научной дискуссии, следует сделать следующие выводы:

1. В патогенезе формирования синдрома вегетативной дистонии у детей и подростков несомненно важную роль играют дисфункциональные механизмы.
2. Накопленный клинический опыт позволяет целенаправленно рекомендовать Тенотен детский в терапии различных неврологических расстройств у детей и подростков, особенно при синдроме вегетативной дистонии, в том числе при его сочетании с цефалгическим синдромом и тревожно-дистимическими расстройствами. ■

Литература

1. Вейн А. М. и соавт. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1998. 752 с.
2. Рачин А. П., Юдельсон Я. Б. Головная боль у ребенка — головная боль родителей (часть 1) // Нервы. 2004. № 3. С. 18–19.

3. Сергеев А. В., Рачин А. П. Головная боль напряжения у детей: основы диагностики и терапии // Фарматека. 2015. № 11 (304). С. 12–16.
4. Юдельсон Я. Б., Рачин А. П. Особенности головной боли напряжения у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2. № 5. С. 51–55.
5. Рачин А. П., Осипова В. В., Юдельсон Я. Б. Хроническая ежедневная головная боль у детей и подростков (конспект врача) // Медицинская газета. 2005. № 79 (6325–6326). С. 8–9.
6. Рачин А. П., Авдеева Т. Г., Сергеев А. В. Головная боль у подростков и ее маски у гастроэнтерологических больных // Вопросы детской диетологии. 2007. С. 35.
7. Рачин А. П., Тынтерова А. М., Новиков В. Е. Клинико-психологические особенности головных болей у студентов г. Калининграда / Сборник тезисов Российской научно-практической конференции «Головная боль-2007». М., 2007. С. 116–117.
8. Эпштейн О. И., Береговой Н. А., Сорокина Н. С. и др. Влияние различных разведений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенциации в переживающих срезах гиппокампа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1999. № 127 (3). С. 317–320.
9. Эртузун И. А. Механизмы анксиолитического и антидепрессантного действия Тенотена (экспериментальное исследование). Автореф. дисс. канд. биол. наук. Томск, 2012. 23 с.
10. Заваденко Н. Н. и соавт. Современные возможности фармакотерапии тревожных расстройств у детей и подростков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015. № 11.
11. Беляева Л. М., Король С. М., Микульчик Н. В., Нестерчук О. Н. Применение препарата «Тенотен» в педиатрии // Здоровоохранение. 2011. № 12. С. 56–59.
12. Остроухова И. П., Zubov E. B. Эффективность препарата Тенотен детский в терапии лабильной артериальной гипертензии у детей // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 16. С. 12–20.
13. Zubov E. B., Ершова О. А., Лобанова Е. В., Андрианова Е. Н. Возможности терапевтической коррекции вегетативной дисфункции синусового узла у детей // Педиатрия. 2010. № 89 (3). С. 57–60.
14. Лобов М. А., Борисова М. Н., Осипова О. В. и др. Монотерапия препаратом «Тенотен детский» при синдроме вегетативной дистонии // Педиатрия. 2008. № 87 (5). С. 107–109.
15. Кондюрина Е. Г., Зеленская В. В., Елкина Т. Н. и др. Профилактика и коррекция вегетативных нарушений у детей // Лечащий Врач. 2010. № 6. С. 83–85.
16. Галактионова М. Ю., Пан И. Р. Эффективность использования препарата «Тенотен детский» при лечении синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков // Педиатрия. 2010. № 89 (1). С. 87–91.
17. Остроухова И. П., Васильева Т. М. Опыт применения Тенотена детского в терапии функциональных кардиопатий // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 50. С. 34–37.
18. Рачин А. П., Аверченкова А. А. Опыт применения препарата Тенотен детский при головных болях напряжения у подростков в сочетании с синдромом вегетативной дистонии // Вестник семейной медицины. 2010. № 2. С. 44–48.
19. Корабельникова Е. А. Опыт применения препарата Тенотен детский — для коррекции вегетативных нарушений у детей: обзор результатов клинических исследований // Педиатрия. 2014. Т. 93. № 6.
20. Hydén, Holger and Paul W. Lange. «The effect of S100 protein on the plasma membrane function of neurons». Cellular and molecular neurobiology 1.3 (1981): 313–317.
21. Эпштейн О. И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: РАМН. 2008. 336 с.
22. Gorbunov E. A., Ertuzun I. A., Kachaeva E. V., Tarasov S. A., Epstein O. I. In vitro screening of major neurotransmitter systems possibly involved in the mechanism of action of antibodies to S100 protein in released-active form//Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2015. Vol. 11. P. 2837–2846

Травматическая оптическая нейропатия при травме орбиты у детей

А. В. Тимофеева*,¹

А. В. Мельников*, кандидат медицинских наук

Б. З. Чельдиев**

Т. А. Ахадов*, доктор медицинских наук, профессор

О. В. Карасева*, доктор медицинских наук

* ГБУЗ НИИ НДХиТ ДЗМ, Москва

** ФГАУ НМИЦН им. акад. Н. Н. Бурденко МЗ РФ, Москва

Резюме. В работе обобщен опыт 7 клинических наблюдений амавроза на один глаз у детей с краниофациальной травмой, включающей травму орбиты, и поступивших в остром периоде черепно-мозговой травмы за последние 5 лет. Целью данного исследования явилось определить ключевые моменты лечебно-диагностического алгоритма при острой потере зрения у детей с краниофациальной травмой, включающей травму орбиты.

Ключевые слова: травматическая оптическая нейропатия, зрительный нерв, переломы стенок орбиты, декомпрессия, глюкокортикостероиды, дети, эндоскопия, черепно-мозговая травма.

Traumatic optic neuropathy in pediatric orbital injury

A. V. Timofeeva, A. V. Melnikov, B. Z. Cheldiev, T. A. Akhadov, O. V. Karaseva

Abstract. The publication summarizes the experience of 7 clinical cases of amaurosis on one eye in children with craniofacial trauma, including orbital trauma, and those who were admitted in the acute period of the injury, during the last 5 years. The purpose of this study was to determine the key points of management of acute vision loss in children with craniofacial injury, including orbital injury.

Keywords: traumatic optic neuropathy, optic nerve, orbital walls fracture, decompression, steroids, children, endoscopy, traumatic brain injury.

Немецкому хирургу-офтальмологу Альбрехту фон Грефе принадлежат слова: «Ораторы восхваляли глаз, певцы воспевали его, но действительная оценка глаза покоится в безмолвной тоске тех, кто имел глаз и лишился его».

Посредством зрения человек получает от 70% до 95% информации об окружающем мире. Глаза, по подсчетам И. М. Сеченова, дают человеку до тысячи ощущений в минуту. Зрение — великий дар, поэтому его нужно беречь и стараться сохранить в течение всей нашей жизни.

Зрительный путь начинается от сетчатки и состоит из зрительных нервов, зрительного перекреста — хиазмы, зрительных трактов, латеральных коленчатых тел, оптической лучистости (пучок Грациоле) и зрительной зоны коры головного мозга. Зрительный нерв (II пара черепно-мозговых нервов) содержит

аксоны ганглиозных клеток (нейроны третьего типа), которые образуют сетчатку. По своей структуре оптический нерв несколько отличается от других пар черепно-мозговых нервов: его волокна своим строением больше соответствуют паренхиме белого вещества головного мозга. Такая особенность обеспечивает беспрепятственную и очень высокую скорость передачи импульсов. Длинной нерв около 45–50 мм, состоит из 1,2 млн отдельных волокон и может быть разделен на 4 отдела: внутриглазной (интрабульбарный) — от начала до выхода из глаза (0,5–1,5 мм), орбитальный (ретробульбарный) — от места выхода из глаза до входа в зрительный канал (25–35 мм), внутриканальный (интраканаликулярный) — в костном канале (5–9 мм) и внутричерепной — от места выхода из зрительного канала до хиазмы (4–17 мм). Начиная со второго отдела, зрительный нерв обрастает менингеальной тканью, напоминающей по своей структуре ткани мозговых оболочек. Оболочки зрительного нерва имеют прочную связь со зрительным

каналом. Кровоснабжение нерва в канале осуществляется за счет сосудов мягкой мозговой оболочки [36].

Учитывая сложное анатомическое строение зрительного нерва и высокие физиологические нагрузки, возложенные на него природой, орган весьма деликатен в отношении различных патологических процессов, которые могут возникнуть в его окружении.

Какой бы ни была причина поражения зрительного нерва, ключевым патогенетическим моментом является ишемия нервных волокон. Этому могут способствовать различные этиологические механизмы:

- компрессия извне нервных волокон;
- недостаточность кровоснабжения с развитием ишемии;
- метаболические нарушения и интоксикация;
- воспалительный процесс;
- механическое повреждение нервных волокон (травма);
- нарушения центрального генеза;
- радиационное поражение;
- врожденные аномалии.

¹ Контактная информация:
dr.timofeeva@mail.ru



Схема и клинический пример ребенка, получившего травму в результате ДТП — диагностирован перелом лобной кости без смещения с переходом на верхнюю стенку орбиты и оскольчатый перелом канала зрительного нерва, Vis = 0.

Рис. 1. Распространение травматической энергии на нервные волокна зрительного нерва через костные образования (вершину орбиты или стенки зрительного канала) при ударе по лобной области

В данной статье речь пойдет о повреждении зрительного нерва, возникающем в результате травмы и приводящем к так называемой травматической оптической нейропатии (ТОН). Под данным термином понимают прямое или не прямое повреждение зрительного нерва в любой его части [16].

Впервые данного вопроса коснулся Гиппократ, указывая на причинно-следственную связь между раной наружной половины брови и утратой зрения, говоря: «Тусклость зрения возникает при травмах области брови и чуть выше. Чем свежее рана, тем это менее заметно, но по мере старения рубца тусклость увеличивается». В 1845 г. Nuhn предположил, что причиной слепоты в результате травмы лобной области является повреждение зрительного нерва. Подтвердил это в 1879 г. Berlin, впервые описав патологические изменения в зри-

тельном нерве после черепно-мозговой травмы (ЧМТ), связанные с переломами стенок зрительного канала, найденные у нескольких пациентов при вскрытии. Но в 1962 г. Hughes обнаружил, что переломы стенок зрительного канала встречаются всего лишь у 6% пациентов.

Прямая ТОН предполагает непосредственное воздействие на зрительный нерв или его оболочки ранящего предмета или инородного тела при проникающих ранениях глазного яблока, глазницы или черепа, а также может быть следствием перелома лицевого скелета со смещением окружающих костных образований, в том числе в области зрительного канала. В этом случае имеется непосредственное повреждение анатомических структур зрительного нерва в любом отделе в результате разможения и компрессии тканей с последующей сосудистой ишемией

или образованием инфаркта, а также кровоизлиянием в зрительный нерв или его оболочки. Прямой механизм встречается нечасто, так как нерв защищен костными структурами [8, 32].

Непрямая ТОН проявляется как дисфункция зрительного нерва без прямого повреждения анатомических структур или окружающих его тканей. Встречается чаще. Энергия удара передается на нервные волокна через костные образования (вершину орбиты или стенки зрительного канала) или движения глазного яблока, вызывая повреждение и вторичный некроз аксонов [21]. При ударе по лбу глазное яблоко инерционно смещается вперед, что приводит к резкому натяжению нерва и разрыву питающих оболочку пиальных сосудов. (рис. 1 и 2). Механизмы, ответственные за такое повреждение, могут включать: 1) контузию или разрыв аксонов с нарушением аксоплазматического тока; 2) аксональное сдавление гематомой, эмфиземой и/или отеком, препятствующими аксоплазматическому току и кровоснабжению зрительного нерва. Зрительный канал представляет собой замкнутое и слишком узкое пространство для отека или кровоизлияния. Пережатие нерва в этой области может вызвать синдром сдавления или ишемию зрительного нерва; 3) сосудистый спазм или окклюзию сосудов, уменьшающие кровоток и вызывающие метаболическую ишемию [2, 9, 10, 40].

В структуре ЧМТ краниоорбитальные повреждения составляют 6–7% [25]. Частота переломов структур орбиты при краниофациальных повреждениях чрезвычайно высока — до 98%. По данным разных авторов, повреждения зрительного нерва встречаются в 0,5–5% случаев закрытых ЧМТ [39] и в 2,5% случаев челюстно-лицевых травм и травм сред-

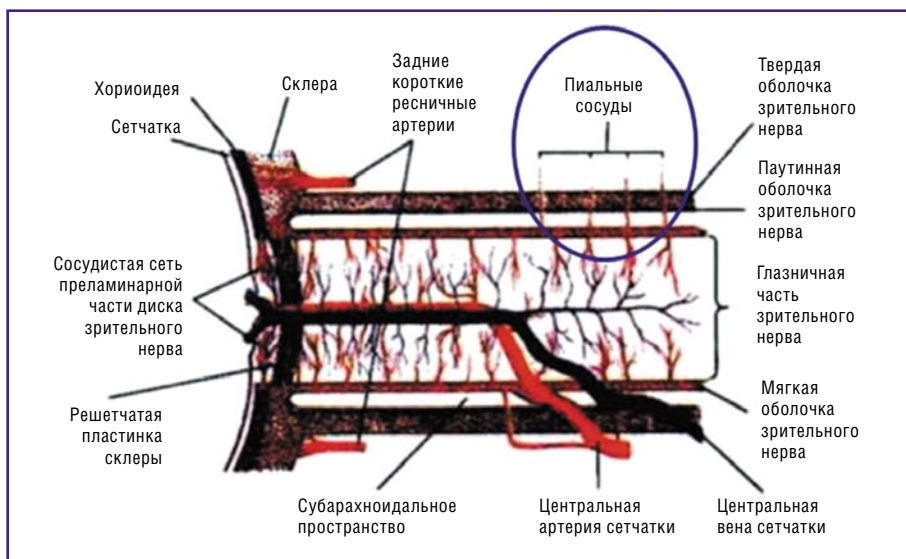


Рис. 2. Анатомическое строение оболочек зрительного нерва и питающие его пиальные сосуды, которые при инерционном смещении глазного яблока вперед обрываются и приводят к ишемии зрительного нерва

ней зоны лица [42]. При краниофациальной травме с переломами верхней стенки орбиты и стенок зрительного канала травматическое повреждение нерва возникает в 11,2% случаев, из них стойкая потеря зрения в 50% случаев [5, 7, 14, 19]. Частота этих повреждений существенно возрастает (до 33–35%) при лобно-базальных и сложных краниоорбитальных переломах, поскольку локализация травматического воздействия и биомеханика травмы предполагают высокую вероятность повреждения нерва и глазного яблока [4, 6]. Наиболее частой локализацией повреждения зрительного нерва является внутриканальная часть. Травма лобной области и средней зоны лица в результате дорожно-транспортных происшествий (ДТП) и резкого торможения транспортного средства, а также в результате падений с велосипеда является самой частой причиной ТОН (встречаются в 17–63% случаев). Второе место по частоте встречаемости занимают аварии на мотоцикле — 50% случаев.

Другие ситуации, в результате которых могут возникать ТОН, — нападение, огнестрельные ранения, падение тяжелых предметов, катание на скейтбордах и роликах и в очень редких случаях — ятрогенная травма в результате эндоскопической хирургии на околоносовых пазухах и при орбитальной хирургии [38]. Ретробульбарные блокады могут привести к травме зрительного нерва менее чем у 3% пациентов в связи с развитием интраорбитального кровоизлияния.

Сложность диагностики травматических повреждений орбиты и зрительного нерва обусловлена, с одной стороны, недоступностью орбиты для осмотра, с другой стороны — однотипностью клинических проявлений при различных поражениях орбиты и зрительного нерва, а также сложностью дифференциальной диагностики с внутричерепными повреждениями и повреждениями зрительного пути. Тяжелые сопутствующие травматические повреждения, а также нарушение сознания разной степени выраженности у пациентов с ТОН — также важные факторы, приводящие к поздней диагностике этого заболевания. ЧМТ с потерей сознания сопровождается развитием ТОН в 40–70% случаев [28].

Огромную роль у пациентов со сниженным уровнем сознания играет офтальмоскопическое обследование. При частичном или полном отрыве зрительного нерва может быть выявлено кольцо кровоизлияния [24]. Повреждение зрительного нерва на участке между глаз-

ным яблоком и местом вхождения центральной вены сетчатки может вызвать венозную окклюзию. Кровоизлияние в оболочку зрительного нерва позади вхождения центральных сосудов сетчатки может привести к отеку диска зрительного нерва [26]. ТОН может сочетаться с застойным диском зрительного нерва в результате повышенного внутричерепного давления [33]. При ТОН выявляют скотомы, концентрическое сужение поля зрения [38]. Однако локализация места повреждения зрительного нерва с помощью периметрии ограничена.

Основными методами нейровизуализации в диагностике ТОН являются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющие выявить различные патологические изменения зрительного нерва и окружающих тканей, а также определить участок повреждения нерва. КТ позволяет получить данные о наличии и характере переломов стенок зрительного канала и стенок орбиты, о наличии и топографии инородных тел и смещенных костных отломков, исключить эмфизему орбиты, гематомы орбиты. Данная методика высокоинформативна при решении вопроса о необходимости интракраниального вмешательства со вскрытием зрительного канала и декомпрессией зрительного нерва. Переломы стенок зрительного канала выявляют на КТ в 36–67% случаев [29]. Однако на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о взаимосвязи между степенью снижения остроты зрения и наличием или отсутствием переломов стенок зрительного канала. МРТ позволяет оценить характер повреждений мягких тканей орбиты и непосредственно зрительного нерва. С помощью этого метода измеряют диаметр зрительного нерва, определяют наличие отека, патологических изменений оболочек нерва при исследовании с применением гадолиния (чтобы отличить внутриоболочечные кровоизлияния от кровоизлияний в зрительный нерв [30]), наличие объемных посттравматических образований, кровоизлияний, ретробульбарных гематом. Важную роль в диагностике ТОН играет ультразвуковое исследование (УЗИ). Учитывая, что одним из основных звеньев патогенеза является нарушение кровотока, исследование состояния гемодинамики в сосудах глаза и орбиты методом цветового доплеровского картирования приобретает огромное значение [30, 22]. Одним из наиболее высокоинформативных

методов диагностики ТОН многие авторы считают метод регистрации зрительных вызванных потенциалов. Данный метод также полезен для оценки восстановления функции зрительного нерва в динамике и в случаях, когда другие диагностические исследования малоинформативны [11]. К совсем редким методам диагностики относится оптическая когерентная томография глаза, которая позволяет выявить истончение слоя нервных клеток сетчатки в течение 4–8 недель после травмы [11, 20]. Однако специфических изменений, свойственных только ТОН, в литературе нами не было обнаружено.

Поражения зрительного нерва приводят к нарушению его функций и сопровождаются следующими клиническими признаками:

- снижение остроты зрения;
- дефекты поля зрения различных типов;
- снижение зрачковых реакций на свет;
- ухудшение цветового видения.

В большинстве случаев диагноз ТОН устанавливается с опозданием, поскольку основной симптом — снижение остроты зрения — может появиться лишь через 1–2 месяца после травмы. Одним из предполагаемых механизмов патогенеза данного состояния ряд авторов считают развитие нисходящей нейропатии в результате прямого или непрямого механизмов, достигающей наибольшей степени выраженности с 14-го по 21-й дни после травмы.

Ряд авторов предлагают выделять:

- 1) ранние посттравматические изменения зрительного нерва — ишемию, являющуюся ответной реакцией микроциркуляторного русла на механическое растяжение и микроразрывы нервных волокон, которые приводят к необратимой дегенерации ганглиозных клеток сетчатки;
- 2) поздние посттравматические изменения зрительного нерва — возникают уже в качестве реакции на предшествовавшие травматические изменения. Ишемическое и/или механическое повреждение вызывает отек внутриканальной части нерва, вследствие которого нарастает ишемия тканей и возникает порочный круг, приводящий в итоге к гибели ганглиозных клеток сетчатки.

В настоящее время предложены разные способы замедления гибели нервных клеток вследствие травматического повреждения зрительного нерва. Целью любого вида лечения является вылечить первоначальную травму зрительного нерва, чтобы восстановить зритель-

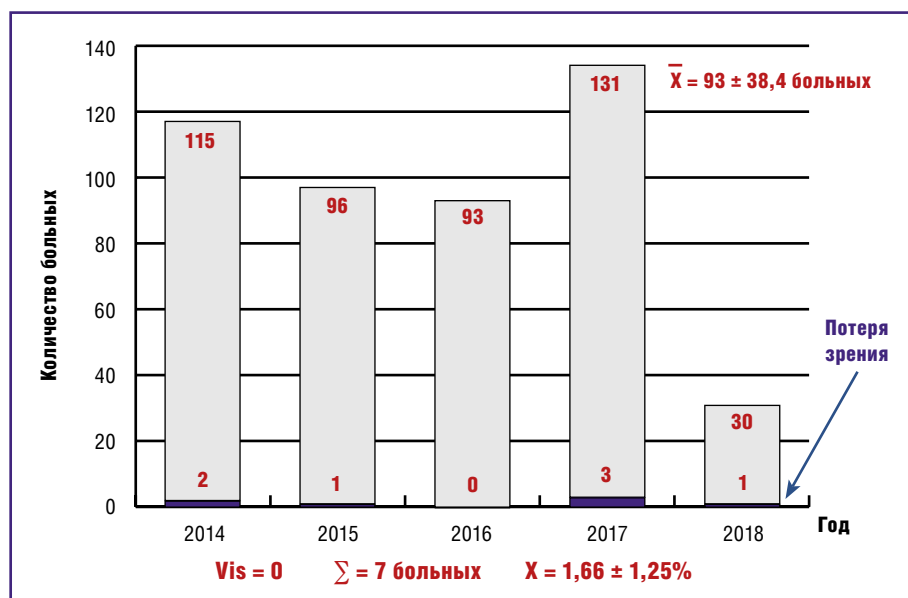


Рис. 3. Характеристика выборки пациентов. За 5 лет всего 465 больных с краниофациальной травмой, из них 7 больных (1,66%) с травматической оптической нейропатией

ную функцию. Возможны различные виды улучшения зрения после лечения: повышение остроты зрения, повышение восприятия света, увеличение поля зрения, улучшение цветового зрения, замедление прогрессирования заболевания.

Эффективных способов лечения ТОН не существует. Выбор тактики лечения этого заболевания до сих пор остается спорным вопросом. Существует четыре основных метода: консервативная терапия, применение глюкокортикостероидов (ГКС), хирургическая декомпрессия зрительного нерва и комбинация методов.

Обзор большинства публикаций, касающихся лечения ТОН, в том числе таких крупных исследований, как CRASH (Corticosteroid randomization after significant head injury) и IONTIS (International Optic Nerve Trauma study), не дает ответа на вопрос об эффективности применения ГКС и/или хирургической декомпрессии зрительного нерва при этой патологии. По данным этих исследований, системная терапия ГКС дает аналогичные результаты восстановления зрительных функций по сравнению с другими методами лечения, а в некоторых случаях может даже ухудшить состояние пациента, особенно при применении высоких доз препарата. Если уж применять эти методики, то данные манипуляции должны быть сделаны в ближайшее время после травмы и с минимальными последствиями.

Есть данные, что неотложная помощь при резко развившейся ишемии вклю-

чает немедленное внутривенное введение раствора эуфиллина, прием нитроглицерина под язык, вдыхание паров нашатырного спирта. Также назначается прием:

- мочегонных препаратов (Диакарб, Фуросемид) для уменьшения отека в ишемизированных зонах, что будет способствовать снижению компрессии самого нерва и питающих его сосудов;
- сосудорасширяющих (Трентал, Церебролизин, Кавинтон), позволяющих уменьшить рефлекторный спазм сосудов и улучшить перфузию крови по пораженным артериям;
- ноотропных средств (Винпоцетин, Пентоксифиллин);
- тромболитических препаратов и антикоагулянтов (гепарин натрия) для коррекции уже имеющихся тромботических нарушений и профилактики вторичных тромбозов;
- витаминов группы В.

Многообещающие перспективы открывают работы по использованию различных нейропротекторов в лечении травматического повреждения зрительного нерва. Переломы стенок орбиты, рвота, насморк могут способствовать попаданию воздуха в орбиту и подвергнуть риску целостность зрительного нерва. В связи с чем все пациенты с ТОН должны быть седатированы и релаксированы.

Лечение предполагает также использование физиотерапевтических методов (магнитотерапия, электростимуляция, лазеростимуляция, микротоки). По возможности используется также оксигенотерапия.

Возможно проведение сеансов гирудотерапии на область виска через день под контролем коагулограммы [13].

Прогноз ТОН во многом зависит от механизма и тяжести травмы [1]. При прямой ТОН прогноз хуже, чем при непрямой.

Пациенты с ТОН в основном молодые люди от 20 до 40 лет, а потеря остроты зрения от 0,1 до светоощущения отмечается приблизительно в 43–56% случаев, что делает ТОН причиной тяжелых зрительных расстройств и инвалидизации, что снижает качество жизни и влечет за собой утрату трудоспособности. Менее чем в 10% случаев зрительные функции страдают незначительно и отсрочены после травмы [45]. Повышение остроты зрения на 0,1–0,2 удается добиться лишь у 50% пациентов. К сожалению, симптомы ТОН редко проходят даже при рано начатом адекватном лечении. К хорошим результатам можно отнести частичное восстановление зрения и отсутствие склонности к прогрессии симптомов в отдаленном периоде.

Как видно из представленных в литературном обзоре сведений, ТОН является важной причиной острого поражения зрительного нерва. Диагностирование травмы зрительного нерва может быть затруднено. Задача ранней диагностики ТОН является актуальной для предотвращения или ограничения структурного повреждения нерва и необратимой потери функций глаза, осуществления раннего патогенетического лечения [3, 12, 17, 18]. В выявлении ТОН, несомненно, важное место занимают данные анамнеза, клинического осмотра и стандартного офтальмологического обследования [34, 35]. В то же время ТОН свойственен полиморфизм клинических проявлений, в связи с чем лечением данной патологии должна заниматься мультидисциплинарная бригада.

Об актуальности данной проблемы говорит редкость данной патологии и высокая частота недиагностированности. Информации о ТОН у детей крайне мало в литературе. Ошибки, с которыми мы столкнулись на пути лечения детей с данной патологией, подтолкнули нас к выполнению данной работы, целью которой явилось продемонстрировать тот небольшой опыт, который у нас есть, те ключевые моменты лечебно-диагностического алгоритма при острой потере зрения у детей с травмой орбиты, которые были разработаны у нас в институте, являющемся детским травмоцентром первого уровня, и показать наши результаты лечения.

Таблица 1

Характеристика пациентов с травматической оптической нейропатией

№	Пол	Возраст, лет	Канал госпитализации	Время с момента травмы до НИИ НДХиТ	Механизм травмы	ШКГ при поступлении	Сочетанная травма	ISS
1	Ж	8	ЛПУ № 1	7,5 ч	ДТП (пасс.)	15	+	20
2	М	16	С места ДТП	1,5 ч	ДТП (вод.)	12		17
3	М	17	ЛПУ № 1	4 сут 18 ч	ДТП (пасс.)	< 10	+	25
4	М	5	ЛПУ № 1	6 ч	Падение с 3 метров	11	+	19
5	Ж	14	ЛПУ № 1	5 ч	Тюбинг	15		21
6	Ж	14	ЛПУ № 1	1 сут 1 ч	Падение с 7-го этажа	3		36
7	Ж	4	ЛПУ № 1	14 сут	ДТП (пасс.)	< 7		26

Материалы и методы исследования

В период с января 2014 по март 2018 г. в НИИ Неотложной детской хирургии и травматологии было госпитализировано 465 детей с краниофациальной травмой. В год в среднем проходит около 100 больных ($93 \pm 38,4$ больно-го) (рис. 3). Возраст пациентов составил от 4 до 17 лет ($11,1 \pm 5,4$ года). Девочек было 57,1%, мальчиков — 42,9%. Острая потеря зрения при поступлении была диагностирована у $1,66 \pm 1,25\%$ детей. Таким образом, за 5 лет через наш Институт прошло 7 детей с ТОН.

Пациентам выполняли обследование, включающее осмотр мультидисциплинарной бригадой (анестезиолог-реаниматолог, нейрохирург, челюстно-лицевой хирург, офтальмолог), нейроофтальмологическое обследование, КТ черепа (16 Slice Philips с шагом 0,5 мм), МРТ орбит, УЗИ орбит, зрительные вызванные потенциалы.

В задачи первичного совместного осмотра входило определение уровня сознания, объема ЧМТ, объема сочетанных повреждений, оценка офтальмологического статуса, степени повреждения стенок орбит, лобной, височной костей, основания передней черепной ямки (ПЧЯ).

Уровень сознания оценивался по общепринятой шкале ком Глазго. Характер ЧМТ определяли на основании клинических данных и данных нейровизуализации. Степень тяжести сочетанных повреждений после осмотра и выполнения дополнительного обследования (FAST-протокол УЗИ, панКТ) оценивали по общепринятой шкале Injury severity score (ISS). Объем нейроофтальмологического обследования зависел от времени суток, когда поступал больной, и от уровня сознания. Травма структур орбит подтверждалась выполнением КТ черепа в костном и мягкотканом режиме в трех стандартных плоскостях с последующей 3D-реконструкцией. Выполнение

таких методов исследования, как МРТ орбит, УЗИ орбит и зрительных вызванных потенциалов зависело в основном от времени суток, когда поступал больной, и от тяжести травмы.

В лечении ТОН были использованы как консервативные методики, так и применение глюкокортикостероидов и хирургическая декомпрессия зрительного нерва.

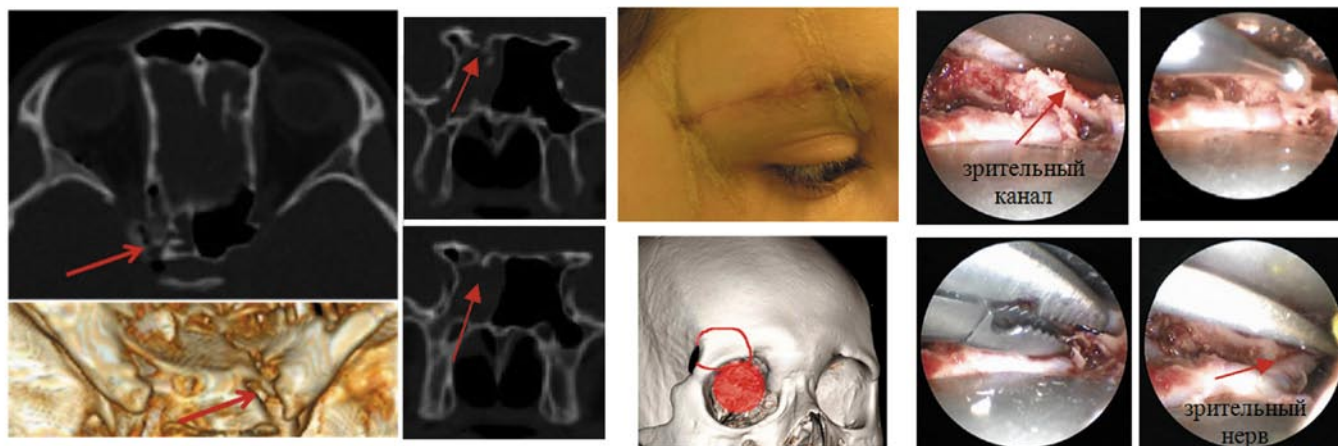
Результаты исследования

Из 7 детей, прошедших за последние 5 лет через НИИ НДХиТ с острой потерей зрения, девочек было 4, мальчиков — 3. Возраст детей составил от 4 лет до 17 лет. Хочется обратить внимание, что непосредственно с места травмы в НИИ НДХиТ был доставлен только 1 ребенок, остальные 6 детей были переведены из стационара № 1 в разные сроки после травмы. Трое детей было переведено в сроки более 1 суток после получения травмы, четверо — в срок менее 7,5 часов после травмы. По механизму получения травмы преобладали ДТП — 4 пациента (1 водитель скутера, 3 пассажира). Один пациент получил травму в результате падения с дерева высотой 3 метра, один — в результате падения с высоты 7-го этажа, один — в результате катания на тюбинге и столкновения с деревом. В подтверждение слов о том, что ТОН в 40–70% случаев сопровождается ЧМТ с потерей сознания [28], в наших наблюдениях 5 из 7 детей поступали со сниженным уровнем сознания. Среднее значение по шкале ком Глазго составило $10,4 \pm 4,3$ балла. Сочетанная травма наблюдалась у 3 пациентов. По данным ISS, травма у всех детей была либо тяжелой, либо критической. Сводные данные о пациентах с ТОН представлены в табл. 1.

В составе НИИ НДХиТ существует выездная консультативная детская реанимационная бригада, в задачи которой входит прием заявок на консультацию или перевод детей с сочетанной травмой

из Московской области, а также обеспечение транспортировки стабильных детей в Институт. На основании очных консультаций детей в стационаре № 1, а также на основании консультаций по телефону, были получены следующие данные о первичной диагностике острой потери зрения: реально на отсутствие зрения сразу с момента травмы пожаловался только один ребенок, который был в ясном сознании. Еще один пациент пожаловался на снижение зрения на третьи сутки после травмы по мере восстановления сознания. Остальные дети (№ 4) не предъявляли жалоб, в основном за счет сниженного сознания. Суммарно диагноз слепоты при поступлении был установлен только у 2 детей — у девочки в ясном сознании в стационаре № 1 и у мальчика, который поступил в НИИ НДХиТ с места происшествия. Интересно, что у 3 детей, у которых диагноз на момент поступления не был установлен, имелась анизокория. И во всех случаях она трактовалась как очаговая неврологическая симптоматика в виде наличия внутричерепной гематомы. У одного ребенка на момент поступления в первичный стационар зрачки были равновеликие, а при поступлении к нам через 7,5 часов была уже анизокория со светоощущением без светопроекции. Все 7 пациентов были с односторонней ТОН. Результаты первичной диагностики представлены в табл. 2. Видно, что поздняя диагностика ТОН была в 71,4% случаев, т.е. у 5 пациентов из 7.

Всем детям, поступающим после получения травмы с высокоэнергетическим механизмом (ДТП, кататравма), выполняется КТ черепа с захватом свода черепа, лицевого скелета и шейного отдела позвоночника. В результате выполнения КТ было выявлено: перелом стенок орбиты — 100%; переломы лобной кости — 85,7%; перелом в области основания ПЧЯ — 71,4%; переломы стенок зрительного канала — 57,1%; перелом



Представлены сканы КТ до операции, где видно смещение костного отломка в зрительный канал. Операция по декомпрессии зрительного нерва под контролем эндоскопии выполнена через линейный разрез по брови, путем уменьшенного фронтально-орбитального доступа, с использованием высокоскоростного пневмобора с алмазной головкой и кусачек была резецирована верхняя стенка зрительного канала.

Рис. 4. Клинический пример оскольчатого перелома верхней стенки зрительного канала и сдавления нерва

Таблица 2

Сводная таблица по первичной диагностике травматической оптической нейропатии

№	Канал госпитализации	ШКГ при поступлении	Жалобы	Диагноз Vis = 0	Зрачки	Время с момента травмы до НИИ НДХИТ
1	ЛПУ № 1	15	Нет	Нет	OD = OS/ OD > OS	7,5 ч
2	С места ДТП	12	Нет	Да	OD = OS, ДЗН OD бледный, фотореакция abs OD	1,5 ч
3	ЛПУ № 1	< 10	На 3-и сутки не видит OS	На 3-и сутки	OD > OS	4 сут 18 ч
4	ЛПУ № 1	11	Нет	Нет	OD < OS	6 ч
5	ЛПУ № 1	15	Не видит OD	Да	OD = OS, прямая фотореакция abs OD	5 ч
6	ЛПУ № 1	3	Нет	Нет	OD > OS	1 сут 1 ч
7	ЛПУ № 1	< 7	Нет	Нет	OD > OS	14 сут

Примечание. Поздняя диагностика 71,4%.

скуловой кости — 57,1%; переломы верхней челюсти, включая стенки гайморовой пазухи, — 42,9%. Травмы мягких тканей выявлены в 28,6% случаев. Иностранные тела в виде костных фрагментов в полости орбиты были диагностированы у 2 детей. Переломы лобной кости были представлены линейными переломами с минимальным смещением с переходом через верхнеглазничный край на верхнюю стенку орбиты.

Далее диагностический алгоритм всех детей с ЧМТ любой степени тяжести включает осмотр офтальмологом. Производится оценка величины зрачков, наличие фотореакции и оценка состояния глазного дна. У пациентов в ясном сознании определяется острота зрения, цветовое зрение и проводится офтальмоскопия. Пациентам со сниженным уровнем сознания проводили только офтальмоскопию. Офтальмологом

при поступлении было осмотрено 71,4% детей. Два ребенка поступили в ночное время, в связи с чем оценка офтальмологического статуса производилась нейрохирургом и челюстно-лицевым хирургом. По результатам осмотра: анизокория выявлена у 4 пациентов, в трех случаях зрачки были равновеликие; прямая фотореакция на стороне поражения отсутствовала во всех случаях; у 5 пациентов наблюдалась полная потеря зрения на один глаз, в двух случаях дети отмечали светоощущение. При офтальмоскопии выявлен бледный диск зрительного нерва со ступенчатыми границами.

МРТ орбит при поступлении было выполнено 4 пациентам. Двум детям, поступившим в ночное время, были выставлены показания к экстренному оперативному вмешательству, в связи с чем МРТ было выполнено только после

операции. Один ребенок был переведен к нам в стационар в сроки более 4 суток после травмы, в связи с чем МРТ орбит было выполнено в плановом порядке. МРТ позволило диагностировать увеличение диаметра зрительного нерва на стороне поражения, отек оболочек. Разрыва зрительного нерва не было диагностировано ни в одном случае.

Зрительные вызванные потенциалы в динамике выполнялись всем детям. В двух случаях, когда пациенты поступали в ночное время, функциональные методы обследования проведены не были. При поступлении во всех случаях отмечено увеличение латентности и амплитуды ответов на стороне поражения, затруднение проведения нервного импульса.

Ультразвуковое исследование орбит было выполнено лишь у одной пациентки в связи с тем, что данная мето-

дика находится на этапе освоения. Выявлено увеличение диаметра зрительного нерва до 5,6 мм (с контралатеральной стороны 4,7 мм), в режиме цветного доплеровского картирования в области зрительного нерва отмечалось обеднение кровотока по сравнению с контралатеральной стороной, центральная артерия достоверно не визуализировалось.

Так как диагноз острой потери зрения устанавливался после осмотра и выполнения КТ, то в первый же час после поступления все дети с анамнезом заболевания менее суток (57,1%) получали системную гормональную терапию (дексаметазон в/м). Также в консервативную терапию входило местное лечение — в 42,9% случаев парабульбарно вводился дексаметазон № 3–5, метаболические препараты в 42,9% (Трентал, Кавинтон, Мексидол, винпоцетин, Прозерин) и витамины В₁ и В₆ в 42,9% случаев. Сеансы гипербарической оксигенации после операции удалось провести только одному ребенку.

Хирургическое лечение в ранние сроки после травмы было проведено трем детям (42,9%), которые поступили к нам в первые сутки и у которых имелись костные травмы в области зрительного канала и вершины орбиты. В экстренном порядке (в течение 4 часов с момента поступления) было оперировано двое детей, у которых имелось сдавление зрительного нерва отломками. Была проведена костно-пластическая трепанация черепа, с использованием фронто-орбитального доступа, и декомпрессия зрительного нерва под контролем эндоскопии в одном случае и микроскопа в другом случае. Ребенку, поступившему в ранние сроки после травмы, но оперированному в отсроченном

Таблица 3
Данные о хирургической активности при травматической оптической нейропатии. В ранние сроки после травмы оперировано 3 ребенка

№	Диагноз	Сроки операции (после травмы/поступления)	Вид операции
1	Перелом стенок зрительного канала	11 ч 40 мин/4 ч 10 мин	Фронтально-орбитальный доступ. КПП. Декомпрессия правого зрительного нерва под контролем эндоскопии
2	Перелом стенок зрительного канала	9 ч 10 мин/4 ч 10 мин	Фронтально-орбитальный доступ. КПП. Декомпрессия правого зрительного нерва с использованием микроскопа
3	Перелом вершины орбиты	4 сут 11,5 ч/4 сут 10 ч	Устранение вдавленного перелома краниоорбитальной области справа, удаление отломков из полости орбиты, пластика основания передней черепной ямки справа

Таблица 4
Послеоперационная динамика зрительных функций

№	Диагноз	До операции	После операции	При выписке
1	Перелом стенок зрительного канала	Световосприятие без проекции OD > OS abs прямая фотореакция	Вялая прямая фотореакция	Vis = 0 OD = OS фотореакция «+»
2	Перелом стенок зрительного канала	Vis = 0 OD = OS abs прямая фотореакция	Через 5 часов световосприятие со светопроекцией	Частичное цветное периферическое зрение OD = OS фотореакция «+»
3	Перелом вершины орбиты	OD = OS abs фотореакция ДЗН справа бледный	Световосприятие OD = OS фотореакция вялая	Счет пальцев OD > OS фотореакция «+»

порядке, было выполнено устранение вдавленного перелома краниоорбитальной области справа, удаление костных отломков из полости орбиты, пластика основания ПЧЯ справа. Сводные данные по хирургической активности представлены в табл. 3.

Операция по декомпрессии зрительного нерва под контролем эндоскопии была выполнена через линейный разрез по брови, путем уменьшенного фронтально-орбитального доступа, удаления части верхней стенки орбиты и с использова-

нием высокоскоростного пневмобора с алмазной головкой была резецирована верхняя стенка зрительного канала и сдавливающие нерв костные отломки (рис. 4).

Операция по декомпрессии зрительного нерва под контролем микроскопа была выполнена через стандартный птериональный доступ, путем фронтально-орбитальной костно-пластической трепанации, выпиливания лобной кости с участком верхней стенки орбиты. Далее проведено удаление верхней, медиальной и латеральной стенок зрительного канала.



Представлены сканы КТ до операции, где видно смещение костного отломка в зрительный канал, перелом височной кости и переднего наклонного отростка. Операция по декомпрессии зрительного нерва под контролем микроскопа была выполнена через стандартный птериональный доступ, путем фронтально-орбитальной костно-пластической трепанации, выпиливания лобной кости с участком верхней стенки орбиты. Далее проведено удаление верхней, медиальной и латеральной стенок зрительного канала.

Рис. 5. Клинический пример оскольчатого перелома стенок зрительного канала и сдавления нерва

Таблица 5

Характеристика не оперированных больных

№	Время до поступления в НИИ НДХИТ	Диагноз Vis = 0 в ЛПУ № 1	Диагноз НИИ НДХИТ	Лечение	Операция	При выписке
1	6 ч	Нет	Abs перелом вершины орбиты и стенок зрительного канала	Консервативная терапия		Vis = 0
2	1 сут 1 ч	Нет	Неоскольчатый перелом стенок зрительного канала	Консервативная терапия	Реконструкция лицевого скелета	Vis = 0
3	4 сут 18 ч	Нет	Неоскольчатый перелом стенок зрительного канала	Консервативная терапия	КПТ, пластика основания ПЧЯ	Vis = 0
4	14 сут	Нет	Abs перелом вершины орбиты и стенок зрительного канала		Реконструкция лицевого скелета	Vis = 0

ной и латеральной стенок зрительного канала (рис. 5).

После операции у всех трех пациентов отмечена положительная динамика — появилась вялая фотореакция на стороне поражения и светоощущение. На момент выписки, к сожалению, у одной девочки зрение не восстановилось, у одного ребенка был счет пальцев, у другого — цветное периферическое зрение. На катамнезе через 4 года после выписки у ребенка, который выписывался с остротой зрения 0, так и сохранялась полная потеря зрения. У мальчика с явлениями светоощущения на момент выписки через 4 года так и сохранялось светоощущение. Девочка с явлениями цветного периферического зрения на осмотре через 3 месяца отмечала только светоощущение (табл. 4).

Относительно детей, которые не были оперированы: ни у одного ребенка диагноз ТОН не был установлен в первичном стационаре — либо по срокам, прошедшим после травмы, либо по характеру переломов эти дети в экстренном оперативном вмешательстве на момент поступления к нам в Институт не нуждались. Трое из четверых получали консервативную терапию, и трое были оперированы в плановом порядке в связи с реконструкцией лицевого скелета и пластикой основания ПЧЯ (табл. 5). Ни у одного ребенка на момент выписки зрение не восстановилось.

Обсуждение

По данным литературы, частота встречаемости острой потери зрения при травме орбиты составляет 0,9857–1,005 случая на 1 миллион населения [41]. По нашим данным, у детей ТОН наблюдается в 1,6% случаев при травме лицевого скелета.

Высокая частота поздней диагностики данной патологии в первую очередь связана с тем, что, по данным российских авторов, у детей старшей возрастной группы легкая ЧМТ в 57% сопро-

вождается снижением сознания [15]. По данным зарубежных авторов от 5% (< 2 лет) до 13–15,4% (≥ 2 лет) детей с легкой ЧМТ имеют потерю сознания [27, 37]. Все это приводит к отсутствию жалоб на снижение зрения в момент поступления в стационар. Второй причиной поздней диагностики данной патологии является отсутствие в круглосуточной доступности высокотехнологического оборудования и специалистов (КТ, МРТ, УЗИ, офтальмологов, врачей функциональной диагностики, способных выполнить вызванные зрительные потенциалы). Таким образом, поздняя диагностика приводит к задержке необходимого лечения. Нередко каждый из специалистов решает узкие задачи, в результате чего симптомы заболеваний могут быть интерпретированы неправильно, в некоторых случаях повреждения могут остаться недиагностированными, лечение разбивается на несколько этапов. Поскольку травма орбиты часто имеет сочетанный характер, в лечении таких пострадавших требуется мультидисциплинарный подход.

Клинические наблюдения ряда авторов показали, что у 22,3% больных имеет место повреждение зрительного нерва, ведущее к необратимым зрительным расстройствам. В нашем исследовании отсутствие положительной динамики отмечено у 71,4%. Только у двух больных отмечалась динамика в функции зрительного нерва.

Во многих статьях обсуждается вопрос, что делать при потере зрения в результате травмы и что влияет на результат лечения. До сих пор вопрос остается дискуссионным — вообще надо это лечить или нет [43, 44], применять стероиды или нет [41], выполнять декомпрессию зрительного нерва или нет [23]. Зависит ли результат от возраста ребенка, сроков, прошедших с момента травмы, от методики операции. Во многих статьях прослеживается такая мысль,

что каждая больница должна сформировать группу сотрудников, которая будет заниматься данной проблемой и которая разработает протокол ведения таких больных, и больница будет ему придерживаться [31].

Таким образом, больным с повреждением различных отделов зрительного нерва при травме орбиты необходимо своевременное нейроофтальмологическое обследование, мультидисциплинарный подход в выборе тактики лечения данной категории пострадавших, использование современных методов диагностики, ранние сроки проведения реконструктивных операций.

Выводы

1. ТОН у детей, возникающая в результате переломов стенок орбиты, довольно редкая патология.
2. Имеется место высокая частота поздней диагностики такой патологии, как ТОН.
3. Травматическая оптическая нейропатия — состояние, в лечении которого врачи пока не могут похвастаться существенными успехами.
4. Целесообразность декомпрессии зрительного нерва остается предметом дискуссий.
5. Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием арсенала современных методов исследования. В силу малых групп пациентов, отсутствия рандомизированных исследований до сих пор не установлено преимущество той или иной лечебной тактики. В нашей работе были использованы все варианты лечения — и консервативные, и оперативные, и отсутствие лечения. По нашим результатам и по нашим ощущениям — консервативное лечение ведет к худшим результатам, в свою очередь оперативное лечение приводит к положительной динамике. ■

Литература

- Груша Я. О., Макашова Н. В., Ронзина И. А. Ранние изменения зрительных функций при травмах орбиты. В кн.: Актуальные проблемы офтальмологии. Юбилейный симпозиум. М., 2003. С. 347–348.
- Гундорова Р. А., Киселева Т. Н., Бедретдинов А. Н. Травматическая оптическая нейропатия // Российский офтальмологический журнал. 2013. Т. 6, № 1. С. 103–106.
- Егоров Е. А., Брежнев А. Ю., Егоров А. Е. Нейропротекция при глаукоме: современные возможности и перспективы // РМЖ. 2014. Т. 15, № 2. С. 108–112.
- Еолциян С. А., Серова Н. К. Повреждение зрительного нерва при черепно-мозговой травме. В кн.: Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. М.: Антидор, 2002. С. 208–233.
- Еолциян С. А., Серова Н. К., Катаев М. Г. Современные подходы к хирургическому лечению краниоорбитальных повреждений // Вестник офтальмологии. 2006. № 6. С. 9–13.
- Еолциян С. А., Серова Н. К. Травматическая оптическая нейропатия. В кн.: Клиническая нейроофтальмология. Нейрохирургические аспекты / Под ред. Серовой Н. К. Тверь: Триада, 2011. С. 261–273.
- Катаев М. Г., Еолциян С. А., Тишкова А. П. Диагностика и тактика лечения при переломах орбиты // Вестник офтальмологии. 2006. № 1. С. 26–32.
- Катаев М. Г. Травма глазницы и вспомогательных органов глаза. В кн.: Травма глаза / Под ред. Р. А. Гундоровой, В. В. Нероева, В. В. Кашниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 13–30.
- Гундорова Р. А., Степанов А. В., Кашников В. В., Алексеева И. Б., Зеленцов С. Н. Контузия глаза (закрытая травма глаза). В кн.: Травма глаза / Под ред. Р. А. Гундоровой, В. В. Нероева, В. В. Кашниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 382–469.
- Мошетова Л. К., Бенделик Е. К., Алексеев И. Б. Контузии глаза, клиническая характеристика и исходы // Вестник офтальмологии. 1999. № 3. С. 10–13.
- Мошетова Л. К., Ромодановский П. О., Андрианова А. В., Кутровская Н. Ю., Чернакова Г. М. Травма орбиты: судебно-медицинская оценка ее исходов // Неотложная медицинская помощь. 2016. № 1. С. 30–32.
- Огородникова В. Ю., Куроедов А. В., Егоров А. Е. Возможные механизмы вовлечения внутриклеточных структур в каскад метаболических реакций глаукомной оптической нейропатии // Национальный журнал глаукома. 2011. № 2. С. 67–72.
- Способ лечения острой сосудистой оптической нейропатии. Патент 2281071 Рос. Федерация: МПК А61 F 9/00, А61 K 35/62, А61 K 31/4412, А61 K 31/573, А61 K 31/522, А61 K 31/015, А61 K 31/10, А61 K 33/00, А61 P 43/00. Марченкова Т. Е., Иойлева Е. Э., заявитель и патентообладатель Гос. Учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова МЗ РФ». № 2005100722/14; заявл. 14.01.2005; опубл. 10.08.2006, Бюл. № 22. 5 с.
- Шагинян Г. Г., Смирнов В. А., Морозова Л. А. Хирургическое лечение больных с проникающими краниоорбитальными ранениями // Нейрохирургия. 2004. № 3. С. 43–46.
- Шайтор В. М., Мельникова И. Ю. Неотложная педиатрия: краткое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 157 с.
- Шеремет Н. А. Диагностика оптических нейропатий различного генеза. Дис. ... д.м.н. М., 2015. 297 с.
- Назарова Г. А., Юрова О. В., Кончугова Т. В., Гущина Н. В., Тарасова Л. Ю. Эффективность комбинированного применения преформированных физических факторов и нейропротекторных препаратов в лечении пациентов с глаукомой // Катарактальная и рефракционная хирургия. 2012. Т. 12, № 4. С. 59–62.
- Назарова Г. А., Кончугова Т. В., Юрова О. В., Сичинава Н. В., Турова Е. А., Рассулова М. А., Морозова Н. Е. Эффективность эндоназального электрофореза нейропротекторных препаратов в восстановительном лечении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013. Т. 90, № 6. С. 27–30.
- Anderson R. L. Optic Nerve Blindness Following Blunt Forehead Trauma // Am. Acad. Of Ophthalmology. 1982. Vol. 89, № 5. P. 445–456.
- Shi W., Wang H. Z., Song W. X. et al. Axonal loss and blood flow disturbances in the natural course of indirect traumatic optic neuropathy // Chin. Med. J. (Engl). 2013. Vol. 126, № 7. P. 1292–1297.
- Huempfer-Hierl H. et al. Blunt forehead trauma and Optic canal involvement // British J. of ophthalmology. 2015. Vol. 99, № 10. P. 1430–1434.
- Erickson S. J., Hendrix L. E., Massaro B. M. et al. Color Doppler flow imaging of the normal and abnormal orbit // Radiology. 1989. Vol. 173, № 2. P. 511–516.
- Chen C. T., Huang F., Tsay P. K. et al. Endoscopically assisted transconjunctiva decompression of traumatic optic neuropathy // J. Craniofac Surg. 2007. Vol. 18, № 1. P. 27–28.
- Park J. H., Frenkel M., Dobbie J. G., Choromokos E. Evulsion of the optic nerve // Am. J. Ophthalmol. 1971. Vol. 72, № 5. P. 969–971.
- Holmgren E. P., Dierks E. J., Homer L. D., Potter B. E. Facial computed tomography use in trauma patients who require a head computed tomogram // Oral Maxillofac Surg. 2004. Vol. 62, № 8. P. 913–918.
- Crowe N. W., Nickles T. P., Troost B. T., Elster A. D. Intrachiasmal hemorrhage: a cause of delayed post-traumatic blindness // Neurology. 1989. Vol. 39, № 6. P. 863–865.
- Lee L. K. et al. Isolated loss of consciousness in Children with minor blunt head trauma // JAMA Pediatr. 2014. Vol. 168, № 9. P. 837–843.
- Jacobs S. M., van Stavern G. P. Neuro-ophthalmic deficits after head trauma // Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2013. Vol. 13, № 11. P. 389.
- Keane J. R., Baloh R. W. Posttraumatic cranial neuropathies // Neurol. Clin. 1992. Vol. 10, № 4. P. 849–867.
- Kubal W. S. Imaging of orbital trauma // Radiographics. 2008. Vol. 28, № 6. P. 1729–1739.
- Lessell S. Indirect optic nerve trauma // Arch Ophthalmology. 1989. Vol. 107, № 3. P. 382–386.
- Levin L. A., Arnold A. C. Neuro-Ophthalmology: The Practical Guide. 2005. 494 p.
- Manor R. S., Cohen S., Svetliza E., Ben Sira I. Papilledema in traumatic lesion of optic nerve with amaurosis // J. Clin. NeuroOphthalmol. 1986. Vol. 6, № 2. P. 100–105.
- Prasad S., Volpe N. J., Balcer L. J. Approach to Optic Neuropathies: Clinical Update // Neurologist. 2010. Vol. 16, № 1. P. 23–34.
- Riordan Eva P. Clinical assessment of optic nerve disorders // Eye. 2004. Vol. 18, № 11. P. 1161–1169.
- Sadun A. A. Neuroanatomy of the human visual system: Part I. Retinal projections to the LGN and pretectum as demonstrated with a new stain // Neuroophthalmology. 1986. № 6. P. 353–361.
- Schutzman S. Minor head trauma in infants and children: Evaluation [Electronic resource]/Electronic data. 2018. URL: https://www.uptodate.com/contents/minor-head-trauma-in-infants-and-children-evaluation?search=minor-head-trauma-in-infants-and-children-evaluation.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
- Steinsapir K. D. Traumatic optic neuropathy // Curr. Opin. Ophthalmol. 1999. Vol. 10, № 5. P. 340–342.
- Steinsapir K. D., Goldberg R. A. Traumatic optic neuropathy // Surv. Ophthalmol. 1994. Vol. 38, № 6. P. 487–518.
- Steinsapir K. D., Goldberg R. A. Traumatic optic neuropathy: an evolving understanding // Am. J. Ophthalmology. 2011. Vol. 151, № 6. P. 928–933.
- Lee Y., Ford R. L., Xing W. et al. Surveillance of traumatic optic neuropathy in the UK // Eye. 2010. Vol. 24, № 2. P. 240–250.
- Al-Qurainy I. A., Stassen L. F., Dutton G. N., Moos K. F., el-Attar A. The characteristics of midfacial fractures and the association with ocular injury: a prospective study // Br. J. Oral Maxillofac. Surg. 1991. Vol. 29, № 5. P. 291–301.
- Le G. A., Marks-Delesalle C., Borry L. et al. Traumatic optic neuropathy: Report of 8 cases and review of the literature // J. Fr. Ophtamology. 2016. Vol. 39, № 7. P. 603–608.
- Kumaran A. M., Sundar G., Chye L. T. Traumatic optic neuropathy: a review // Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2015. Vol. 8, № 1. P. 31–41.
- Wang B. H., Robertson B. C., Giroto J. A., Liem A., Miller N. R., Iliff N., Manson P. N. Traumatic Optic Neuropathy: A Review of 61 Patients // Plast. Reconstr. Surg. 2001. Vol. 107, № 7. P. 1655–1664.

Подходы к профилактике и патогенетической терапии метаболического синдрома у детей

Т. А. Бокова, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающий мотивационное обучение и средства медикаментозной и немедикаментозной коррекции (диетотерапия, физическая активность, лекарственные препараты), проводимых под медицинским контролем в течение не менее 12 месяцев. Комплекс может быть рекомендован для использования в педиатрической практике для лечения и профилактики ожирения и метаболического синдрома у детей.

Ключевые слова: дети, ожирение, метаболический синдром.

Approaches to prevention and pathogenic therapy of metabolic syndrome in children

T. A. Bokova

Abstract. We developed a complex of treatment and preventive measures which includes motivational learning and means of drug and non-drug correction (dietary therapy, physical activity, drugs) conducted under medical check for at least 12 months. The complex may be recommended for use in pediatric practice for treatment and prevention of obesity and metabolic syndrome in children.

Keywords: children, obesity, metabolic syndrome.

Проблема распространения детского ожирения в развитых странах мира вызывает серьезную озабоченность у специалистов различных областей медицины. Одновременно с этим отмечается рост заболеваний, этиопатогенетически связанных с избыточным весом: сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии (АГ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), желчно-каменной болезни (ЖКБ), что делает задачу по их профилактике и лечению чрезвычайно актуальной.

Пристальное внимание исследователей привлекает метаболический синдром (МС) (синдром инсулинорезистентности) — симптомокомплекс, объединяющий различные метаболические нарушения и состояния, связанные с ожирением, едиными патогенетическими механизмами, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) [1, 2]. В связи с тем, что формирование симптомокомплекса начинается в детском возрасте и долгое время протекает бессимптомно, МС признается актуальной педиатрической проблемой. По данным ряда авторов признаки МС

диагностируются у 30–50% подростков с ожирением [3–5].

Лечение детей с ожирением, осложненным МС, представляет определенные сложности. Это обусловлено низкой мотивацией и приверженностью пациентов к терапии, возрастными ограничениями применения многих лекарственных средств, а также медленной динамичностью самого процесса снижения веса и нормализации метаболического статуса.

Основным подходом к коррекции гормонально-метаболических нарушений является использование немедикаментозных средств, направленных на уменьшение массы тела, изменение стереотипов питания, отказ от вредных привычек (курение, употребление алкоголя, энергетических напитков и пр.), повышение физической активности. При необходимости медикаментозная терапия назначается параллельно, однако спектр лекарственных препаратов, применяемых при данной патологии в детском возрасте, и их эффективность требуют уточнения.

Целью данного исследования было оценить эффективность комплекса лечебных и профилактических мероприятий у детей с МС, включающих мотивационное обучение и различные способы медикаментозной и немедикаментозной коррекции.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 483 ребенка с ожирением (SDS ИМТ $\geq 2,0$) (349 мальчиков и 234 девочки) в возрасте от 5 до 16 лет. Проводилось комплексное обследование, которое включало сбор анамнеза, антропометрию, измерение артериального давления (АД), клинические исследования крови, мочи, кала, биохимическое исследование сыворотки крови и кала, исследование гормонального профиля, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы и забрюшинного пространства, КТ/МРТ надпочечников и головного мозга (по показаниям). Для диагностики МС использовались критерии Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) 2007 г. [6].

Индивидуальная лечебно-реабилитационная программа была рассчитана на 12 мес и включала интерактивные лекции-занятия с ребенком и его родителями (преимущественно матерью), которые проводились 4 раза за период госпитализации (при поступлении в стационар, дважды за период обследования и при выписке), затем через 1 мес после госпитализации и далее каждые 3 мес (по показаниям количество посещений могло быть увеличено), субкалорийную диетотерапию с обязательным ведением пищевого дневника, ком-

плекс физических упражнений и лекарственную терапию. Диета основывалась на принципах сбалансированного питания, ограничивалось потребление животных жиров, легкоусвояемых углеводов, соли. Рекомендовался 5-разовый прием пищи: на завтрак приходилось до 25–30% суточного калоража, на обед — 35–40%, на ужин — не более 15%, перекусы — 10%. Пища давалась в отварном, тушеном или запеченном виде. Рацион составлялся по принципу «пищевой пирамиды»: чувство насыщения обеспечивали продукты, употребление которых возможно без значимого ограничения (нежирное мясо, рыба, свежие овощи и др.), потребность в сладком — ягоды, фрукты. Исключалась еда «на ходу» — бутерброды, чипсы, сухарики и пр. Лечебная физкультура включала комплекс регулярных физических упражнений по 15–20 мин 1–2 раза в день и физическую нагрузку в течение не менее 60 мин 2–3 раза в неделю (занятия на тренажерах и в секциях, ходьба с ускорением, плавание, езда на велосипеде, лыжные прогулки, танцы и пр.). Лекарственная терапия состояла из препаратов на основе урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк, Урсосан) по 10–15 мг/кг/сут курсами по 1 мес в квартал (дети с билиарным сладжем и конкрементами в желчном пузыре получали урсодезоксихолевую кислоту ежедневно в течение 3–12 мес под контролем УЗИ); препаратов с пребиотическим эффектом на основе лактулозы (Дюфалак) по 5 мл/сут и пищевых волокон (Мукофальк) по 5 г перед ужином курсами по 1 мес каждые 6 мес; бигуанидов (Глюкофаж, Сиофор) от 500 до 1000 мг/сут по показаниям. Применялись витаминно-минеральные комплексы, включающие месячный прием средств на основе L-карнитина (Элькар, Карнитон, биологически активные добавки) в 1 и 7 мес терапии, коэнзима Q₁₀ (Кудесан, биологически активная добавка) в 3 и 9 мес терапии в возрастных дозировках. Лечение сопутствующих заболеваний проводилось по общепринятым методикам. Эффективность разработанного комплекса оценивалась по результатам динамического наблюдения за 51 больным, которые в процессе исследования были разделены на две группы: I группа — 31 ребенок с ожирением, осложненным МС, II группа — 20 детей с ожирением без МС. В свою очередь в каждой группе были выделены две подгруппы: 28 больных, состоявших под врачебным контролем и получавших разработанный комплекс лечебно-профилактических мероприятий (основ-

ные подгруппы — 17 детей из I группы и 11 детей из II группы), и 23 больных, которые не находились под медицинским наблюдением и не получали соответствующей терапии (подгруппы сравнения — 14 детей из I группы и 9 детей из II группы). Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета Statistika 6.0.

Результаты исследования

В результате комплексного обследования МС был диагностирован у 237 (49%) детей, из них 183 (77%) — подростки 12 лет и старше. Мальчиков — 145 (61%), девочек — 92 (39%). 144 ребенка (60,8%) страдали ожирением в течение 5 лет и более, 66 (27,8%) — 2–5 лет, 27 (11,3%) — до 2 лет. У 128 (54%) больных выявлялось сочетание абдоминального ожирения (АО) с двумя дополнительными компонентами (повышение АД, и/или повышение уровня глюкозы натощак, и/или повышение триглицеридов (ТГ), и/или снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)) — неполный вариант МС. У 31 (13%) ребенка отмечался полный вариант МС в виде сочетания всех компонентов. Абсолютное большинство детей (203–86%) имели наследственную отягощенность по ожирению, сахарному диабету 2 типа и гипертонической болезни. У каждого третьего ребенка (83–35%) родственники страдали заболеваниями органов пищеварения (ЖКБ, хронический гастрит, панкреатит, НАЖБП и пр.).

У 188 (79%) детей отмечалось повышение АД, у 81 (34%) из них диагностировалась АГ I степени, у 55 (22%) — АГ II степени. Признаки ИР имелись у 192 (81%) больных; у 130 (55%) отмечалась компенсаторная гиперинсулинемия. У значительного количества пациентов выявлены различные варианты нарушения углеводного обмена — повышенная гликемия натощак (33–14%), нарушение толерантности к глюкозе (90–38%), у трех подростков диагностирован сахарный диабет 2 типа. Изменения липидного профиля сыворотки крови установлены у 182 (77%) детей с МС. Повышение уровня ТГ и снижение уровня ХС ЛПВП выявлено у 114 (48,1%) и 130 (54,9%) детей соответственно, причем у 64 (27%) больных эти изменения регистрировались одновременно. У 154 (65%) детей диагностирована гиперурикемия.

Установлена высокая частота поражения органов пищеварения. Признаки НАЖБП в стадии жирового гепатоза регистрировались у 135 (57%), а стеатогепатита — у 31 (13%) ребенка. У всех детей по данным УЗИ отмечалось сниже-

ние сократительной функции желчного пузыря (ЖП). У 87 (37%) детей выявлены нарушения литогенных свойств желчи: у 81 (30%) регистрировался билиарный сладж, а у 6 (7%) — конкременты в полости ЖП. У 77 (29%) больных имелись структурные изменения стенки ЖП, характерные для холестероза. Признаки стеатоза поджелудочной железы имели 154 (65%) детей с МС. У всех пациентов состав кишечного микробиоценоза не соответствовал общепринятым нормативам, что проявлялось дефицитом облигатных бактерий (преимущественно бифидо- и лактобактерий, молочнокислых стрептококков, лактозопозитивной кишечной палочки), одновременным дефицитом индигенной микрофлоры и повышенным ростом 1–2 видов условно-патогенной микрофлоры. У большинства обследованных детей (81%) был снижен общий уровень короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в кале, при этом их соотношение было нарушено. Наиболее часто регистрировалось снижение уровня уксусной кислоты (C₂) на фоне повышения уровня пропионовой кислоты (C₃) и снижения масляной кислоты (C₄). Индекс изокислот имел тенденцию к снижению.

На фоне разработанной комплексной терапии у большинства пациентов, находящихся под наблюдением, отмечалась положительная динамика со стороны показателей массы тела и окружности талии (маркер абдоминального ожирения), а также печеночного метаболизма, липидного и углеводного обменов. У 20 из 28 детей (71,4%) стабилизировался вес, а у 8 больных (28,6%) он снизился. В среднем показатель ИМТ уменьшился с $29,9 \pm 5,4$ кг/м² до $26,1 \pm 4,14$ кг/м². Имелась тенденция к нормализации показателей липидного и углеводного обмена — основных критериев МС. Достоверно уменьшились индекс ИР (НОМА-IR) ($5,3 \pm 2,8$ до $2,4 \pm 0,77$ ед., $p < 0,05$) и уровень инсулина в сыворотке крови ($154,4 \pm 70,8$ до $65,1 \pm 20,4$ пмоль/л, $p < 0,05$). Отмечалось улучшение показателей холестерина и его фракций (табл. 1).

Улучшились ультразвуковая структура стенки желчного пузыря (толщина стенки уменьшилась с 3,36 до 2,27 мм, $p < 0,05$). Отмечена положительная динамика и со стороны желчного осадка: на фоне 3-месячного курса терапии растворился билиарный сладж, к 6 мес лечения значительно уменьшились размеры желчных конкрементов с $8,4 \pm 1,23$ до $4,3 \pm 1,15$ мм ($p < 0,05$), а у 4 из 6 (66,7%) больных к 12 мес наблюдения конкременты растворились.

Таблица 1

Динамика исследуемых показателей на фоне комплексной терапии (M ± m)

Показатель	До лечения	Через 12 мес	p
ИМТ, кг/м ²	29,9 ± 5,4	26,1 ± 4,14	< 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,9 ± 0,6	4,5 ± 0,72	> 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15 ± 0,22	1,22 ± 0,23	> 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 ± 0,48	2,6 ± 0,6	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,53 ± 0,5	1,23 ± 0,4	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,65	4,9 ± 0,82	> 0,05
Инсулин, пмоль/л	154,4 ± 70,8	65,1 ± 20,4	< 0,05
Индекс ИР (НОМА-IR), ед.	5,3 ± 2,8	2,4 ± 0,77	< 0,05

Таблица 2

Показатели уровня КЖК в кале до и после курса терапии (M ± m)

Показатель	До лечения	После лечения	Норма
Сумма (C ₂ -C ₄), мг/г	2,95 ± 0,4*	6,33 ± 0,6	10,51 ± 2,50
C ₂ , ед.	0,463 ± 0,09*	0,606 ± 0,007	0,634 ± 0,004
C ₃ , ед.	0,255 ± 0,006	0,201 ± 0,006	0,189 ± 0,001
C ₄ , ед.	0,282 ± 0,09*	0,193 ± 0,06	0,176 ± 0,004
ИзоСп, ед.	0,085 ± 0,013	0,065 ± 0,011	0,059 ± 0,009
АИ, ед.	-1,159 ± 0,016*	-0,650 ± 0,012	-0,576 ± 0,012

Примечание. * p до/после < 0,05.

Таблица 3

Оценка эффективности комплексной терапии у наблюдаемых детей

	Эффективность проводимой терапии				χ^2	p
	Нет улучшения		Улучшение			
	Абс.	%	Абс.	%		
I группа (дети с МС)						
Основная подгруппа	2	11,8	15	88,2	20,53	0,0001
Подгруппа сравнения	14	100	–	–		
II группа (дети с ожирением без МС)						
Основная подгруппа	–	–	11	100	12,80	0,0004
Подгруппа сравнения	8	88,9	1	11,1		

Отмечалась тенденция к восстановлению (в ряде случаев восстановление) кишечного микробиоценоза, что проявлялось соответствующим изменением метаболического профиля кала и сыворотки крови, свидетельствующим о повышении активности облигатных и снижении активности анаэробных микроорганизмов. Об улучшении микробного профиля свидетельствовало достоверное повышение абсолютной концентрации КЖК, тенденция к формированию нормально-го профиля C₂-C₄ кислот (табл. 2).

Комплексный анализ полученных данных показал, что проведение 12-месячного комплекса лечебно-профилактических мероприятий под медицинским контролем позволило добиться положительных результатов в виде снижения и/или стабилизации массы тела и улучшения клинических и лабораторных показателей у 15 из 17 (88%) детей с ожи-

рением, осложненным МС, и у всех детей (11–100%) с ожирением без признаков МС. В то же время у всех детей с МС (14–100%) и у 8 из 9 (89%) детей с ожирением без МС, не получавших комплексной терапии и не находящихся под медицинским наблюдением, положительная динамика отсутствовала, причем у 3 из них (33%) при обследовании через год диагностирован МС (табл. 3).

Выводы

Таким образом, МС по критериям IDF (2007) диагностировался у 49% детей с ожирением, из которых 77% — подростки старше 12 лет, при этом мальчиков среди больных с МС достоверно больше, чем девочек (соответственно 61% и 39%). У половины (54%) детей выявлялся неполный вариант МС — сочетание абдоминального ожирения с двумя дополнительными компонентами (повышение

АД, и/или повышение глюкозы натощак, и/или повышение ТГ, и/или снижение ХС ЛПВП), у 13% детей — все пять компонентов (полный вариант).

МС у детей характеризовался высокой частотой развития АГ, нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, сочетанного поражения органов пищеварения в виде заболеваний гепатобилиарной системы и поджелудочной железы обменно-воспалительного характера, моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта, изменений качественного и количественного состава микрофлоры и метаболитного спектра желудочно-кишечного тракта.

На фоне комплекса лечебно-профилактических мероприятий под медицинским контролем отмечалось снижение и/или стабилизация массы тела и улучшение клинических и лабораторных показателей у 88% детей с ожирением, осложненным МС, и 100% детей с ожирением без признаков МС, тогда как у 100% детей с МС и 89% детей с ожирением без МС, не получавших комплексной терапии и не находящихся под медицинским наблюдением, положительная динамика отсутствовала.

Разработанный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающий мотивационное обучение и средства медикаментозной и немедикаментозной коррекции (диетотерапия, физическая активность, лекарственные препараты), проводимые под медицинским контролем в течение не менее 12 мес, может быть рекомендован для использования в педиатрической практике для лечения и профилактики ожирения и МС у детей. ■

Литература

1. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009. 181 с.
2. Метаболический синдром / Под ред. Г. Е. Ройтберга. М.: Медпресс-информ, 2007. 223 с.
3. Бокова Т. А. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // Consilium medicum. Педиатрия (Прил.). 2015; 2: 13–16.
4. Леонтьева И. В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы // Педиатрия. 2010; 89 (2): 146–150.
5. Синицын П. А., Щербакова М. Ю., Ларионова В. И. Метаболический синдром у детей и подростков. Клинико-генетические параллели. LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. 153 с.
6. Zimmet P., Alberti G. M., Kaufman F., Tajima N., Silin M., Arslanian S., Wong G., Bennett P., Shaw J., Caprio S. The metabolic syndrome in children and adolescents: the IDF consensus // Diabetes Voice. 2007; 52 (4): 29–32.

МЕДИЦИНА БЕЗ ГРАНИЦ. КНИГИ О ТЕХ, КТО СПАСАЕТ ЖИЗНИ

РОЗЫГРЫШ КНИГ!

НОВИНКА



Каково это – впервые спасти человеческую жизнь? Почему врачу порой так непросто поставить диагноз? Каких фраз стоит избегать при общении с лечащим врачом? И что должно произойти, чтобы человек, всем сердцем любящий медицину и отдавший ей много лет своей жизни, решает уйти из профессии? Обо всем этом и многом другом Адам Кей рассказывает в своей книге.



#медицинабезграниц
#чтово_3м

БОМБОРА
ИЗДАТЕЛЬСТВО



Подписываясь в октябре на журнал «Лечащий Врач», вы автоматически становитесь участником розыгрыша призов. Количество призов ограничено. Среди подписчиков октября будут разыграны 5 книг от издательства «Бомбора».

Оформить подписку на печатную версию журнала можно оплатив квитанцию, оформив подписку на почте или на сайте www.lvrach.ru/subscribe/. Оформить подписку на PDF-версию журнала можно на сайте 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 10 (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 _____
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

Иммуномодулирующая терапия: вопросы и ответы. В фокусе бактериальные лизаты (ОМ-85)

Н. С. Татауршикова, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Резюме. Обсуждаются вопросы, возникающие у практикующих врачей в отношении применения ОМ-85 в лечении и профилактике респираторных инфекций. Стандартизированный литературный обзор, фокусом которого является ОМ-85, изложенный с позиций современной доказательной медицины, будет полезным как в лечении взрослых пациентов, так и в педиатрии.

Ключевые слова: респираторные заболевания, иммуномодулирующая терапия, бактериальные лизаты.

Immunomodulating therapy: questions and answers. Bacterial lysates (OM-85) are in focus

N. S. Tataurschikova

Abstract. The author reviews a large number of discussion topics concerning OM-85, which formed as a result of perennial application of the drug. Standardized literature review on OM-85 is in focus, prepared from the point of view of modern-day evidence-based medicine, will be useful and valuable for treatment of both adults and children.

Keywords: respiratory disease, immunomodulating therapy, bacterial lysates.

Широко применяемым в клинической практике классом лекарственных средств являются иммуномодулирующие препараты. Однако непонимание механизмов действия, низкая степень информированности по направленности воздействия на иммунопатологию представителей разных классов иммуномодуляторов порождает мифы и кривотолки о неэффективности, опасности, «подделках»... Сложившаяся ситуация в итоге приводит к беспорядочному необоснованному применению современных препаратов из группы иммуномодулирующих средств, которые становятся в лучшем случае абсолютно бесполезными, а в худшем случае могут формировать и ряд побочных явлений. Для выбора индивидуальной лечебной траектории при наличии показаний для использования иммуномодуляторов принципиально важно следовать принципам рациональной фармакотерапии:

- 1) достаточный уровень доказательств эффективности;
- 2) достаточный уровень доказательств безопасности;
- 3) понятные точки приложения действия препарата на иммунную систему;
- 4) удобство применения (комплаентность).

При правильном выборе иммуномодулирующая терапия демонстрирует высокую клиническую эффективность, действуя избирательно на дефект системы иммунитета, не меняя его нормальных показателей.

Иммуномодулятор ОМ-85. Общие положения

Системные механизмы, инициирующие системы врожденного и адаптивного иммунитета, обуславливают эффективность перорального стандартизованного лиофилизата лизатов 8 видов бактерий ОМ-85 (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*) [1]. Механизм инициации

начинается с доставки бактериальных антигенов (АГ) и ассоциированных с микробами молекулярных паттернов (МАМП) к первичным мишеням, М-клеткам пейеровых бляшек кишечника, которые обеспечивают доставку АГ и паттернов и активируют дендритные клетки. Далее идет активация Т- и В-лимфоцитов либо в самих бляшках, либо в брыжеечных лимфатических узлах. Активация адаптивного иммунитета приводит к увеличению продукции секреторных иммуноглобулинов А (sIgA) не только в желудочно-кишечном тракте, но и в верхних и нижних дыхательных путях. Этот феномен описан как солидарность слизистых. Пероральные бактериальные лизаты, помимо стимуляции мукозального sIgA-опосредованного адаптивного иммунитета в дыхательных путях, повышают уровень системно циркулирующих антител разных изотипов к соответствующим бактериальным антигенам. После приема ОМ-85 формируется ответ гораздо более широкой направленности, и не только по отношению к патогенам, лизаты которых входят в состав этого иммуномодулятора. ОМ-85 в течение первых

часов после перорального приема стимулирует врожденные звенья иммунного ответа — активность макрофагов, натуральных киллеров, синтез интерферонов альфа, бета и гамма [22, 23], действие которых направлено против любых патогенов вне зависимости от их таксономической принадлежности [1], в результате чего происходит эпигенетическое репрограммирование клеток врожденного иммунитета [2] и создается стойкая толерантность по отношению к разным вирусным и бактериальным инфекциям.

Высокий уровень и степень доказательности эффективности ОМ-85 в отношении числа и степени тяжести респираторных инфекций у взрослых и детей зафиксирован в множестве клинических испытаний и метаанализов [3–6]. В свете критериев рациональной фармакотерапии не вызывает сомнений высокая эффективность ОМ-85 как одного из наиболее хорошо изученных иммуномодуляторов. Целесообразность выбора этого препарата для лечения и профилактики респираторных инфекций, а также для предотвращения/снижения тяжести обострений хронических заболеваний легких определяется эффективным составом, раскрытыми и понятными молекулярными механизмами действия, неопровержимой доказательной базой и физиологичностью влияния на ход противoinфекционного иммунного ответа [3].

Однако, несмотря на многолетний и успешный опыт применения ОМ-85, существует ряд острых вопросов, будоражающих умы практического здравоохранения и формирующих противоположные мнения.

Целесообразно ли назначение бактериальных лизатов в лечении острых респираторных инфекций и может ли дополнительное назначение иммуностимулятора при ОРВИ «перестимулировать» иммунитет?

Ошибочная терминология «престимулировать», «поднять» достаточно широко используется в отношении назначения иммуномодулирующей терапии при разных нарушениях в системе иммунитета и пациентами, и врачами. Еще принято говорить об «сниженном иммунитете», совершенно не вдаваясь в подробности, что каждый раз идет речь о различных дефектах в системе иммунитета

и лишь понимание патологии может помочь в стратегии выбора эффективного иммуномодулятора.

Итак, почему действительно целесообразно использование ОМ-85 при острых респираторных инфекциях?

ОМ-85 в течение первых часов после приема стимулирует врожденный иммунитет, запуская ответную реакцию в отношении любых патогенов [1]. В подтверждение обоснованности применения ОМ-85 в терапии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) можно привести тот факт, что многие живые патогены способны уклоняться от иммунного ответа и даже подавлять иммунный ответ [24, 25].

Использование ОМ-85 в остром периоде инфекции верхних и нижних дыхательных путей актуально, когда необходима быстрая стимуляция противoinфекционной защиты. Целесообразность назначения ОМ-85 в первые часы ОРЗ обоснована еще и тем, что стартовые возможности адаптивных (антителозависимых) составляющих фармакологического действия ОМ-85 начнут работать на 4–5 сутки от начала приема, что будет совпадать со стадией заболевания, когда наиболее высок риск развития вторичных бактериальных инфекций [3].

Действие бактериальных лизатов

Механизм действия ОМ-85, описанный в литературе, основан на стимуляции дендритных клеток через TLR2, TLR4 [7, 8], задача которых захватить и уничтожить патогены, а также представить их антигены лимфоцитам. Дендритные клетки после стимуляции продуцируют ИФН- α и ИФН- β , обладающие прямой виростатической активностью, и способствуют повышению секреции ИФН- γ и ИЛ-2 [10], тем самым стимулируя клеточные противовирусные реакции. Кроме того, ОМ-85 способствует выработке антител, нейтрализующих вирусы, в частности вирусы гриппа [11]. Описаны свойства ОМ-85 подавлять репликацию риновирусов в культуре бронхиальных эпителиальных клеток и увеличивать жизнеспособность зараженных клеток за счет снижения экспрессии инфицированными эпителиоцитами молекул межклеточной адгезии ICAM-1, которые риновирус использует для проникновения в клетку [12].

Из описанных иммунологических воздействий чрезвычайно важным является воздействие ОМ-85 на систему мукозального иммунитета за счет увеличения концентрации IgA, IgG, ИФН- γ и hBD-1 (антимикробный пептид в эпителиальных тканях, играющий важную роль в формировании резистентности к вирусам, бактериям на поверхности слизистых оболочек) и снижения содержания ИЛ-4 и NF- κ B в сыворотке крови [13].

Таким образом, данные как доклинических, так и клинических исследований демонстрируют способность бактериального лизата ОМ-85 повышать сопротивляемость организма респираторным вирусам.

Как часто можно назначать ОМ-85 в течение одного года как с целью профилактики, так и в комплексном лечении ОРЗ?

По вопросу длительности и кратности применения иммуномодулирующей терапии в ходе многочисленных дискуссий в профессиональном сообществе сложилось уверенное мнение, отдающее решение этого вопроса на откуп лечащему врачу, однако с учетом позиций инструкции к препарату. Эффективность применения в профилактической схеме доказана многочисленными клиническими исследованиями. По данным исследований, применение ОМ-85 курсом 3 месяца приводит к повышению уровня IgA в слюне и сохраняется как минимум в течение 100 дней, повышенный уровень IgG и IgM в крови сохраняется как минимум в течение 5 месяцев, что позволяет рекомендовать профилактический курс в среднем 1 раз в полгода [26]. Назначение препарата в комплексной терапии острых респираторных инфекций (ОРИ) возможно на любой стадии заболевания и направлено на снижение продолжительности заболевания, тяжести симптомов и риска присоединения бактериальной инфекции. Минимальный курс приема составляет 10 дней. Затем можно продолжить применение ОМ-85 профилактическим курсом.

Чрезвычайно важным является следующее утверждение, имеющее отношение и к ОМ-85: после неоднократного применения иммуномодулятора его эффективность увеличивается, а не снижается (из принципов использования иммуномодулирующей терапии).

Цель включения ОМ-85 в схему терапии ОРЗ у ребенка и категория пациентов, у которой оправдано такое назначение

Особую актуальность иммуномодулирующая терапия ОМ-85 приобретает в группе иммунокомпрометированных пациентов в силу имеющихся у этого контингента нарушений в работе мукозального иммунитета, слабости «барьеров» и колонизации слизистых респираторного тракта условно-патогенными и патогенными микроорганизмами.

К основным целям назначения ОМ-85 относятся восстановление нарушенных параметров иммунитета слизистых, снижение фармаконагрузки на пациента, сокращение сроков заболевания, снижение риска осложнений ОРИ. Ожидаемые результаты — ускоренное клиническое выздоровление, эффективная элиминация возбудителя инфекции, предотвращение рецидивов и осложнений инфекции, сохраненное качество жизни у иммунокомпрометированного пациента и его семьи.

Может ли применение иммуномодуляторов у детей-аллергиков привести к обострению/утяжелению аллергического заболевания?

Согласно последним данным литературы, количество лиц, страдающих аллергопатологией, в разных регионах составляет от 15% до 40% населения. В среднем каждый третий житель планеты страдает тем или иным видом аллергии. Поэтому чрезвычайно важным является аспект безопасности назначения бактериальных лизатов в этой группе пациентов. В литературе описана способность системных бактериальных лизатов повышать не только специфический иммунный ответ, но и активизировать неспецифическую защиту, что позволяет их успешно применять в группе детей с аллергопатологией. Профилактическое назначение бактериальных лизатов снижает процент осложнений у «сложных» пациентов с аллергией, достоверно способствует клиническому улучшению основного заболевания, уменьшается потребность в базовой фармаконагрузке. При этом наблюдается увеличение уровня ИФН- γ , снижение общего IgE и циркулирующих иммунных комплексов в крови. Установлено, что у детей с аллергией достоверно увеличивается соотношение Th1/Th2, что

является важным фактом, позволяющим контролировать аллергическое воспаление [14, 15].

Какой способ получения бактериальных лизатов — механический или химический (Бронхо-мунал®) — позволяет получить препарат с большей эффективностью и переносимостью?

Лизаты бактерий получают путем механического или химического лизиса с последующей лиофилизацией и смешиванием в заданных пропорциях. Химический лизис подразумевает денатурацию клеточной стенки. Механический способ заключается в разрушении клеточной стенки при помощи высокого давления или ультразвукового воздействия без химических веществ, что, по мнению ряда авторов, лучше сохраняет иммуногенность бактериальных лизатов [16]. Однако убедительных данных, свидетельствующих о преимуществах бактериального лизата, полученного химическим или механическим способом, нет. Наоборот, высокая доказательная база категории А у препаратов ОМ-85 (Бронхо-мунал®, Бронхо-Ваксом®) подтверждает высокую иммуногенность препарата и его эффективную работу как с врожденной системой иммунитета, так и с адаптивным иммунитетом [1–13].

Нужен ли иммуномодулятор при ОРЗ или достаточно назначать противовирусные средства в случае вирусной инфекции и противобактериальные препараты при бактериальной инфекции?

Особенностями этиопатогенетической структуры ОРЗ на современном этапе является участие вирусно-бактериальной ассоциации в формировании патологии. В качестве возбудителей ОРЗ сегодня рассматривается до 200 патогенов [17, 18], поэтому выбор эффективного противовирусного препарата и к тому же далеко не всегда в лечении ОРЗ используются антибактериальные средства. Основной удар патогенов при ОРЗ наносится именно по системе иммунитета слизистых, и от ее состоятельности зависит сам факт развития респираторной патологии. Учитывая заинтересованность мукозального иммунитета и слабость барьерных структур, которая развивается при ОРЗ, крайне важным для

выздоровления пациента является восстановление нарушенных барьерных функций системы иммунитета слизистых. Единственным классом лекарственных средств, которые способны восстановить нарушенные функции иммунной системы, являются иммуномодуляторы, и одним из эффективных лекарственных средств, принимающих участие в коррекции патологии мукозального иммунитета, являются бактериальные лизаты. Следует отметить, что применение противовирусных средств в терапии ОРЗ эффективно при своевременном назначении. Но, к сожалению, целесообразность назначения этой группы препаратов ограничена 24–48 часами с момента инфицирования [27].

О полипрагмазии

При построении индивидуальной лечебной траектории пациента с ОРЗ необходимо использовать ряд терапевтических воздействий, укладываемых в современную стратегию терапии ОРЗ. Наряду с симптоматической, патогенетической, этиотропной терапией, необходимой и эффективной составляющей комплексного лечения является иммуномодулирующая терапия, позволяющая при своевременном подходе существенно снизить общую фармаконагрузку на пациента с ОРЗ, уменьшить продолжительность эпизода ОРЗ, предотвратить развитие осложнений и улучшить качество жизни пациента [17–21]. Доказано, что ОМ-85 способствует сокращению назначения антибиотиков, что можно рассматривать как серьезный аргумент ОМ-85 в отношении снижения медикаментозной нагрузки [28]. Бактериальные лизаты, имеющие высокую доказательную базу (к ним относится ОМ-85), являются одной из групп иммуномодулирующих препаратов, прочно занимающих лидирующие позиции в терапии ОРЗ.

Разница в показаниях между бактериальными лизатами и пероральными вакцинами

Если говорить о вакцинации, то прежде всего хотелось бы отметить ее основные задачи: нацеленность на формирование специфического иммунного ответа против конкретных возбудителей заболевания, наряду с профилактическим эффектом. Использование вакцинации невозможно с целью терапевтического или лечебного действия в разгар заболевания. Возвращаясь

к огромному спектру возбудителей ОРЗ, очевидно невозможным является создание специфичного ответа против всех возбудителей. Несмотря на высочайшую эффективность метода вакцинопрофилактики, против большинства респираторных патогенов вакцин не создано. В основе такой ситуации лежит характерная для респираторных патогенов высокая вариабельность, наряду с непродолжительностью и нестойкостью специфического иммунитета. Поскольку цель вакцинации — профилактика, то для получения более предсказуемого профилактического эффекта вакцинация не рекомендуется при острых заболеваниях. В отличие от вакцин, назначение ОМ-85 в комплексном лечении имеет именно лечебное назначение, с целью уменьшения продолжительности заболевания, снижения риска возникновения бактериальных осложнений. Учитывая механизм действия ОМ-85, его влияние на факторы врожденного и приобретенного иммунитета, возможность и эффективность использования не только с целью профилактики, но и в остром периоде и в периоде выздоровления, можно утверждать, что ОМ-85 является иммуностимулирующим средством, имеющим прямые показания для применения в комплексной терапии ОРЗ.

Выводы

ОМ-85 является наиболее изученным средством среди препаратов группы иммуномодуляторов, применяемым уже на протяжении более 30 лет. Это позволяет ожидать от ОМ-85 предсказуемые эффективность и безопасность. ОМ-85 повышает иммунитет как против вирусов, так и против бактерий, что оправдывает целесообразность применения препарата как в схемах профилактики рецидивирующих респираторных инфекций, так и в схемах лечения ОРИ. ■

Литература

1. De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art // Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2013; 8 (1): Art. 33. DOI: 10.1186/2049-6958-8-33.
2. Калюжин О. В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов // Российский аллергологический журнал. 2015. № 4. С. 45–51.
3. Калюжин О. В. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства // Лечащий Врач. 2018. № 3.
4. De Benedetto F., Sevieri G. Prevention of respiratory tract infections with bacterial lysate OM-85 bronchomunal in children and adults: a state of the art // Multidisciplinary Respiratory Medicine. 2013; 8 (1): Art. 33. DOI: 10.1186/2049-6958-8-33.
5. Schaad U. B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review // World J. Pediatr. 2010; 6: 5–12. DOI: 10.1007/s12519-010-0001x.
6. Del-Rio-Navarro B. E., Espinosa-Rosales F. J., Flenady V., Sienra-Mongon J. J. L. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children // Evid. Based Child Health. 2012; 7: 629–717. DOI: 10.1002/ebch.1833.31.
7. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis // Int. Immunopharmacol. 2018 Jan; 54: 198–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
8. Parola C., Salogni L., Vaira X. et al. Selective Activation of Human Dendritic Cells by OM-85 through a NF-kB and MAPK Dependent Pathway // PLoS ONE. 2013; 8 (12): e82867. DOI: 10.1371/journal.pone.0082867.
9. Zelle-Rieser C., Ramoner R., Bartsch G., Thurnher M. A clinically approved oral vaccine against pneumotropic bacteria induces the terminal maturation of CD83+ immunostimulatory dendritic cells // Immunol. Lett. 2001; 76 (1): 63–67.
10. Huber M., Mossmann H., Bessler W. G. Th-1 orientated immunological properties of the bacterial extract OM-85 BV // Eur. J. Med. Res. 2005; 10 (5): 209–217.
11. Pasquali C., Salami O., Taneja M. et al. Enhanced Mucosal Antibody Production and Protection against Respiratory Infections Following an Orally Administered Bacterial Extract // Frontiers in Medicine. 2014; 1: 41. DOI: 10.3389/fmed.2014.00041.
12. Roth M., Pasquali C., Stolz D., Tamm M. Broncho Vaxom (OM-85) modulates rhinovirus docking proteins on human airway epithelial cells via Erk1/2 mitogen activated protein kinase and cAMP // PLoS ONE. 2017; 12 (11): e0188010. DOI: 10.1371/journal.pone.0188010.
13. Liu Y. W., Dong S. H., Zhan G. Y., Tan H. Z., Peng Y. Q., Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2017; 21 (14): 3332–3336.
14. Зайцева О. Н. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? // Педиатрия. 2015. Т. 94, 32, с. 185–192.
15. Гусева Е. Д., Файзулина Р. М. Особенности мукозального иммунитета у детей с аллергическим ринитом // Вестник оториноларингологии. 2012, № 6, с. 33–35.
16. Рязанцев С. В., Коноплев О. И., Сапова К. И. Бактериальные лизаты в лечении заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов // РМЖ. 2015, № 23, с. 1387–1390.
17. Калюжин О. В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: Медицинское информационное агентство, 2014. 144 с.
18. Татаурицкова Н. С. Острое респираторное заболевание у больного аллергией, ключевые участники и проблемы: как быть и что делать // Фарматека. 2016, № 18, с. 23–29.
19. Татаурицкова Н. С., Сениашивили Р. И. Современные подходы к использованию иммуномодуляторов в аллергологической практике. Учебно-методическое пособие. М., 2012. С. 40.
20. Сениашивили Р. И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике // Аллергология и иммунология. 2002. Т. 3, № 3, с. 325–331.
21. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Современные иммуномодуляторы. Классификация, механизм действия // Российский аллергологический журнал. 2005. № 4. С. 30–43.
22. Kearney S. C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2015. Т. 114. №. 5. С. 364–369.
23. Esposito S. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence // Current opinion in allergy and clinical immunology. 2018. Т. 18. №. 3. С. 198–209.
24. Avondt K. V. et al. Bacterial Immune Evasion through Manipulation of Host Inhibitory Immune Signaling // PLoS Pathog. 2015, Mar; 11 (3).
25. Valle J., Latasa C., Gil C., Toledo-Arana A., Solano C., Penadés J. R. et al. Bap, a Biofilm Matrix Protein of Staphylococcus aureus Prevents Cellular Internalization through Binding to GP96 Host Receptor // PLoS Pathogens. 2012, 8 (8): e1002843. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002843.
26. Mauël J. Stimulation of immunoprotective mechanisms by OM-85 BV. A review of results from in vivo and in vitro studies // Respiration. 1994; 61. Suppl 1: 8–15.
27. Баранов А. А., Лобзин Ю. В. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит), 2015.
28. Gutiérrez-Tarango M. D. et al. Safety and efficacy of two courses of OM-85 in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months // Chest. 2001; 119, 1: 742–748.

Кардиоваскулярный риск у больных подагрой и возможные пути его снижения

Н. А. Магдеева, кандидат медицинских наук

И. А. Романова, кандидат медицинских наук

Н. М. Никитина¹, доктор медицинских наук, профессор

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

Резюме. Для подагры характерен высокий кардиоваскулярный риск. В качестве иллюстрации приведено клиническое наблюдение пациента с подагрой с развитием фатального сердечно-сосудистого осложнения. Согласно рекомендациям, аллопуринол остается препаратом первой линии уратснижающей терапии при сохраненной функции почек. Если целевой уровень мочевой кислоты не может быть достигнут с помощью адекватной дозы аллопуринола, то препарат должен быть заменен на фебуксостат. Первый опыт применения фебуксостата в нашей стране демонстрирует возможность его использования у больных с тяжелой инвалидизирующей подагрой.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, кардиоваскулярный риск, уратснижающая терапия, ингибиторы ксантиноксидазы, аллопуринол, фебуксостат.

Cardiovascular risk in patients with gout and possible ways to reduce it

N. A. Magdeeva, I. A. Romanova, N. M. Nikitina

Abstract. Gout is characterized by high cardiovascular risk. The article presents clinical case of poor outcome of a patient with gout with the development of a fatal cardiovascular complication. According to the latest recommendations, allopurinol is recommended as first-line urate-lowering therapy and its dosage should be adjusted according to renal function. If the serum uric acid target cannot be achieved with allopurinol, it should be replaced with febuxostat. The first experience of using febuxostat in our country demonstrates the possibility of its use in patients with severe disabling gout.

Keywords: gout, hyperuricemia, cardiovascular risk, urate-lowering therapy, xanthin oxidase inhibitors, allopurinol, febuxostat.

Подагра — системное заболевание, при котором в различных тканях откладываются кристаллы моноурата натрия и у лиц с гиперурикемией развивается воспаление, обусловленное внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Распространенность подагрического артрита в популяции достаточно высока и составляет 5–28 на 1000 мужчин и 1–6 на 1000 женщин, а число новых случаев в год — 1–3 на 1000 мужчин и 0,2 на 1000 женщин [2].

За последние десятилетия заболеваемость подагрой увеличилась в несколько раз [3]. Несмотря на подробное описание подагры уже в прошлом тысячелетии, данное заболевание остается одним из поздно диагностируемых

процессов. По данным клиники терапии и профболезней им. Е. М. Тареева Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, из 128 больных типичной подагрой более чем у половины диагноз был установлен крайне поздно, уже при далеко зашедшем поражении органов [4].

Интерес к проблеме подагры обусловлен не только ростом ее заболеваемости, но и обнаруженными взаимосвязями подагры, гиперурикемии и кардиоваскулярного риска [5]. Гиперурикемия играет важную роль в развитии артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета и является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Патогенетические механизмы повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у лиц с гиперурикемией и подагрой многообразны. Хроническое воспаление — один из факторов, который запускает и поддерживает процесс формиро-

вания атеросклеротической бляшки у больных с гиперурикемией и подагрой [7]. Окислительный стресс является еще одним из важных факторов, способствующих эндотелиальной дисфункции и повреждению сосудистой стенки, лежащих в основе развития сердечной недостаточности (СН), АГ, ишемической болезни сердца (ИБС) у больных ревматическими заболеваниями [8].

По нашим данным, совпадающим с данными литературы [9], пациенты с подагрой относятся к группе больных с высоким риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений, что обусловлено имеющейся эндотелиальной дисфункцией (повышением антитромбогенной активности сосудистой стенки, повреждением сосудистой стенки, увеличением жесткости артерий). Традиционные факторы сердечно-сосудистого риска чаще встречаются

¹ Контактная информация:
nikitina02@yandex.ru

у больных подагрой, чем в общей популяции. В нашем исследовании у 91% больных по данным суточного мониторинга артериального давления (АД) выявлялась АГ, у большинства больных подагрой (73,7%) выявлен суточный профиль с недостаточной степенью ночного снижения АД (non-dipper) [10]. У таких пациентов значительно повышена жесткость артерий, уровень С-реактивного белка (СРБ) ($p < 0,05$) [11].

В последние годы исследователи находят взаимосвязь также между наличием аортального стеноза и подагры, однако является ли подагра фактором риска либо маркером поражения клапанов сердца, еще только предстоит изучить [12]. Но несомненно, что поражение сердечно-сосудистой системы при подагре, наряду с артритом, является одним из основных клинических проявлений подагры, определяющим тяжесть течения и прогноз заболевания [13]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность превышают смертность от поражения почек у больных подагрой [14].

В качестве иллюстрации приводим клинический случай пациента с подагрой с развитием фатального сердечно-сосудистого осложнения.

Пациент К., 62 лет, житель Саратовской области, работал в течение 38 лет водителем. Страдал подагрой в течение 13 лет. Заболевание началось типично, с возникновения острых

приступов артрита суставов стоп, включая первые плюснефаланговые суставы, суставы предплюсны, повторяющихся 3–4 раза в год. Приступы купировались приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в течение нескольких дней. Через 3 года от начала заболевания обратился к ревматологу, выставлен диагноз подагры, назначен аллопуринол в дозе 200 мг/сутки, но пациент изначально демонстрировал низкую приверженность лечению. Аллопуринол принимал только лишь при рецидиве артрита, совмещал с приемом НПВП. Частота приступов артрита непрерывно увеличивалась, в течение последних 8 лет не было межприступных периодов. С 56-летнего возраста наблюдался максимальный быстрый рост подкожных тофусов, что привело к деформации, обезображиванию конечностей, выраженному ограничению объема движений в суставах (кистей, стоп, коленных, голеностопных, лучезапястных, локтевых, плечевых). С 58 лет периодически отмечал повышение АД (максимально до 170 и 100 мм рт. ст.), однако постоянной антигипертензивной терапии не получал. Эпизодически принимал эналаприл 20 мг в сутки.

Был госпитализирован в ревматологическое отделение областной клинической больницы в апреле 2015 г. При осмотре: рост — 178 см, масса тела — 109 кг, ИМТ — 34,4 кг/м².

Обращали на себя внимание подкожные образования (тофусы) в области ушных раковин, тыльной поверхности пальцев стоп, локтевых, коленных суставов, кистей, некоторые — больших размеров (рис.); болезненность, припухлость суставов кистей и стоп, голеностопных, коленных суставов; ограничение движений в них. Интенсивность боли в суставах по визуальной аналоговой шкале — 80 мм. По данным лабораторных исследований: сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) крови — 740 мкмоль/л (целевой уровень 360 мкмоль/л), креатинина — 98,4 мкмоль/л, СРБ — 10,4 мг/л, СОЭ — 45 мм/ч. После купирования артрита была возобновлена терапия аллопуринолом 200 мг/сутки. Через 1 неделю после начала терапии сывороточный уровень МК снизился до 504,3 мкмоль/л. Из антигипертензивных препаратов пациент принимал лозартан 100 мг/сутки, амлодипин 5 мг/сутки. На этом фоне АД было в пределах 140 и 90 мм рт. ст. Пациент был выписан на амбулаторный этап с рекомендациями продолжить терапию, титровать дозу аллопуринола до достижения целевых значений МК, чего пациент не выполнял. Терапию получал нерегулярно.

В феврале 2016 г. по экстренным показаниям был госпитализирован в отделение неотложной кардиологии с клиникой острого коронарного синдрома. Несмотря на проводимую терапию в полном объеме, больной скончался через 14 часов после поступления в стационар от острого Q-инфаркта миокарда с локализацией в задней стенке левого желудочка.

Данное клиническое наблюдение не уникально, а скорее типично. Пациенты мужского пола среднего и пожилого возраста, имеющие метаболический синдром, тофусную подагру, без адекватной гиперурикемической терапии чрезвычайно часто погибают от сердечно-сосудистых осложнений.

В 2016 г. были опубликованы новые Европейские рекомендации по ведению пациентов с подагрой [15]. Одной из причин пересмотра ранее существующих рекомендаций явилось появление новых лекарственных препаратов. Так, в последние десятилетия для лечения острых приступов, наряду с НПВП и колхицином, стали применяться ингибиторы ИЛ-1, в качестве уратснижающих препаратов — непуриновые ингибиторы ксантиноксидазы (КОИ), урикозурики, препараты уриказы.

В нашей стране ингибиторы ксантиноксидазы представлены двумя клас-



Рис. Пациент К., 62 лет. Множественные тофусы в области суставов кистей

сами препаратов — пуриновыми (аллопуринол, оксипуринол) и непуриновыми (фебуксостат, топироксостат).

Согласно последним рекомендациям, аллопуринол остается препаратом первой линии уратснижающей терапии при сохраненной функции почек. Если целевой уровень МК не может быть достигнут с помощью адекватной дозы аллопуринола, то препарат должен быть заменен на фебуксостат. Фебуксостат показан при непереносимости аллопуринола и является препаратом выбора при хронической болезни почек [15].

Фебуксостат недавно зарегистрирован в Российской Федерации. Первый опыт его применения в нашей стране демонстрирует возможность его использования у больных с тяжелой инвалидизирующей подагрой [16]. До последнего времени отсутствие альтернативы аллопуринолу практически не оставляло шансов добиться желаемого результата лечения и предотвратить прогрессирование подагры, развитие осложнений, связанных с подагрой и гиперурикемией [17].

Важным аспектом изучения эффективности современных препаратов представляется влияние противоподагрических препаратов на сердечно-сосудистый риск. Предварительные сообщения о применении канакинумаба с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в рамках исследования CANTOS (Canakinumab ANti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), проводимого для проверки воспалительной теории атеросклероза, результаты других исследований предполагают благоприятное влияние препарата на исходы, связанные с атеросклерозом, что принципиально важно для пациентов с подагрой [18].

В результате крупных исследований были получены доказательства того, что эффективная уратснижающая терапия не только уменьшает риск развития новых приступов артрита и повышает качество жизни пациентов, но и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, поражения почек и смертность [19].

В литературе имеются противоречивые данные в отношении протективного действия КОИ на сердечно-сосудистую систему [20]. Популяционное исследование в Великобритании показало, что прием аллопуринола при подагре отождествлялся с 19% снижением риска смерти [21]. Имеются данные о снижении выраженности эндотелиальной

дисфункции на фоне приема аллопуринола у больных с высоким сердечно-сосудистым риском [22].

В литературе обсуждается вопрос о возможном дозозависимом эффекте влияния аллопуринола на сердечно-сосудистый риск. Так, в работе A. Noman с соавт. (2010) аллопуринол в высоких дозах (600 мг/сутки) у пациентов со стенокардией показал себя в качестве эффективного антиишемического средства, а у пациентов с сердечной недостаточностью те же высокие дозы препарата двукратно снижали смертность [23]. Тогда как в более поздних работах имеется указание на нивелирование позитивного кардиоваскулярного эффекта аллопуринола в дозе, превышающей 300 мг в сутки [24], что может быть связано с повышением оксидативного стресса в условиях высокой концентрации метаболита аллопуринола — оксипуринола [25].

В 2018 г. в работе M. Bredemeier с соавт. представлен систематический обзор и метаанализ рандомизированных исследований [26], целью которого явился анализ случаев основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, смертности (общей и сердечно-сосудистой) в рандомизированных контролируемых исследованиях с применением КОИ по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Анализ включал 81 статью (10684 больных, 6434 пациенто-лет). Результаты показали, что назначение КОИ существенно не влияло на риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (относительный риск (ОР) 0,71, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,46–1,09) и смерти (ОР 0,89, 95% ДИ 0,59–1,33), но приводило к снижению риска общего числа (ОР 0,60, 95% ДИ 0,44–0,82), в том числе серьезных, сердечно-сосудистых событий (ОР 0,64, 95% ДИ 0,46–0,89) и АГ (ОР 0,54, 95% ДИ 0,37–0,80). Это касалось и больных с наличием сердечно-сосудистой патологии в анамнезе (ОР 0,42, 95% ДИ, 0,23–0,76).

У больных, получающих аллопуринол, был ниже риск развития инфаркта миокарда (ОР 0,38, 95% ДИ 0,17–0,83), АГ (ОР 0,32, 95% ДИ 0,18–0,58), общего числа (0,48, 0,31–0,75) и серьезных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,56, 95% ДИ 0,36–0,86). Однако этот эффект нивелировался при повышении дозы аллопуринола выше 300 мг/сутки, что требует дальнейших исследований.

Кардиоваскулярные эффекты непуриновых ингибиторов ксантинокси-

дазы менее изучены. В результате селективного ингибирования двух форм ксантиноксидазы (окисленной и восстановленной) при приеме фебуксостата происходит снижение концентрации МК в сыворотке крови больного.

Описано влияние фебуксостата на инсулинорезистентность (ИР), экспрессию высокочувствительного СРБ (вч-СРБ), что является важным как в терапии подагры, так и в снижении кардиоваскулярного риска [27]. В исследование J. Meng с соавт. было включено 42 пациента с подагрой и 20 испытуемых группы контроля, сопоставимых по полу и возрасту. Определяли уровень инсулина и глюкозы крови натощак, вч-СРБ. ИР оценивали с использованием индекса НОМА-IR. У пациентов с подагрой были более высокие показатели МК, инсулина, индекса НОМА-Ш и уровень вч-СРБ, чем у лиц группы контроля ($p < 0,05$). После 4, 12 и 24 недель лечения фебуксостатом концентрация МК и вч-СРБ значительно снизилась ($p < 0,05$). Уровень инсулина и индекс НОМА-IR несколько снизились после 4 недель терапии и значительно уменьшились через 12 и 24 недели лечения. Таким образом, фебуксостат позволяет эффективно контролировать уровень МК в сыворотке и повышает чувствительность к инсулину у пациентов с подагрой.

Непуриновые ингибиторы ксантиноксидазы обладают антиоксидантными свойствами за счет сокращения числа метаболитов пуринового метаболизма, улучшения функции эндотелия [28]. Существуют исследования, предполагающие преимущества фебуксостата перед аллопуринолом по устранению эндотелиальной дисфункции [28] и даже улучшение показателей у пациентов, получавших фебуксостат, по сравнению с аллопуринолом [29]. В то же время, согласно инструкции по медицинскому применению фебуксостата, применение препарата не рекомендуется у пациентов с ИБС или застойной СН, поскольку, согласно результатам долгосрочных широкомасштабных исследований, в группе пациентов, получающих фебуксостат, по сравнению с группой пациентов, получающих аллопуринол, отмечалось увеличение количества нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы [30]. В группе фебуксостата отмечалось численно больше сердечно-

сосудистых событий по композитной конечной точке «нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт или сердечно-сосудистая смерть». Однако эти различия с группами аллопуринола не достигли статистической достоверности и не повторились в исследовании CONFIRMS [31].

В настоящее время продолжают-ся рандомизированные клинические исследования, способные оценить влияние фебуксостата на сердечно-сосудистый риск у больных с подагрой [32].

Таким образом, у больных подагрой повышен кардиоваскулярный риск. Адекватная уратснижающая терапия способна не только нормализовать уровень МК крови, но и улучшить жизненный прогноз пациентов с подагрой за счет снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В представленном нами клиническом наблюдении отсутствие адекватной уратснижающей терапии явилось одним из факторов развития неблагоприятного исхода. Для уточнения механизмов и особенностей влияния различных ингибиторов ксантиноксидазы на сердечно-сосудистый риск требуются дальнейшие исследования. ■

Литература

1. Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 372 с.
2. Барскова В. Г., Насонова В. А. Подагра: клиническое течение, диагностика, лечение. Качество жизни // Медицина. 2003. № 3. С. 49–53.
3. Arromdee E., Michet C. J., Crowson C. S. Epidemiology of gout: is the incidence rising? // J. Rheumatol. 2012; 29: P. 2403–2406.
4. Мухин Н. А. Подагра: лики болезни // Современная ревматология. 2007. № 1. С. 5–9.
5. Елисеев М. С., Денисов И. С., Маркелова Е. И. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного наблюдения // Терапевтический архив. 2017. № 89 (5). С. 10–19.
6. Feig D. I., Kang D. H., Johnson R. J. Uric acid and cardiovascular risk // N. Engl. J. Med. 2008; 359 (17): P. 1811–1821.
7. Perez-Ruiz F., Becker M. A. Inflammation: a possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease // Curr. Med. Res. Opin. 2015; 31. Suppl 2: 9–14.
8. Richette P., Perez-Ruiz F., Doherty M. et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? // Nat. Rev. Rheumatol. 2014; 10. P. 654–661.
9. Zhu Y., Pandya B., Choi H. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008 // Am. J. Med. 2012; 125. P. 679–687.
10. Ребров А. П., Магдеева Н. А. Применение амлодипина при артериальной гипертензии у больных подагрой // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. № 1 (19). С. 72–75.
11. Ребров А. П., Магдеева Н. А. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных подагрой и ее изменения на фоне проводимой терапии // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. № 3 (21). С. 59–62.
12. Chang K., Yokose C., Tenner C. et al. Association between gout and aortic stenosis // Am. J. Med. 2017; 130 (2): 230. e1–230. e8.
13. Елисеев М. С., Денисов И. С., Маркелова Е. И. и др. Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования // Терапевтический архив. 2017. № 89 (5). С. 10–19.
14. Krishnan E., Baker J. F., Furst D. E. et al. Gout and the risk of acute myocardial infarction // Arthritis Rheum. 2006 Aug; 54 (8): P. 2688–2696.
15. Елисеев М. С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям // Научно-практическая ревматология. 2017. № 55 (6). С. 600–609.
16. Елисеев М. С., Шахметова Р. У. Опыт применения фебуксостата у пациента с тяжелой инвалидизирующей подагрой // Современная ревматология. 2017. № 11 (3). С. 81–84.
17. Елисеев М. С., Барскова В. Г., Денисов И. С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего ретроспективного наблюдения) // Терапевтический архив. 2015. № 87 (5). С. 10–15.
18. Елисеев М. С., Желябина О. В., Маркелова Е. И. и др. Оценка кардиоваскулярного риска при применении ингибитора интерлейкина 1 у больных тяжелой тофусной подагрой // Современная ревматология. 2016. № 10 (1). С. 7–14.
19. Goicoechea M., de Vinuesa S. G., Verdalles U. et al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 5 (8): P. 1388–1393.
20. Higgins P., Dawson J., Lees K. R. et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // Cardiovasc. Ther. 2012; 30. P. 217–226.
21. Dubreuil M., Zhu Y., Zhang Y. et al. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population // Ann. Rheum. Dis. 2015 Jul; 74 (7). P. 1368–1372.
22. Xin W., Mi S., Lin Z. Allopurinol therapy improves vascular endothelial function in subjects at risk for cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials // Cardiovasc. Ther. 2016; 34. P. 441–449.
23. Noman A., Ang D. S., Ogston S. et al. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial // Lancet. 2010; 375 (9732). P. 2161–2167.
24. Givertz M. M., Anstrom K. J., Redfield M. M., Deswal A. Effects of Xanthine Oxidase inhibition in Hyperuricemic heart failure patients: the Xanthine Oxidase inhibition for Hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study // Circulation. 2015; 131. P. 1763–1771.
25. Stamp L. K., Turner R., Khalilova I. S., Zhang M. et al. Myeloperoxidase and oxidation of uric acid in gout: implications for the clinical consequences of hyperuricaemia // Rheumatology (Oxford). 2014; 53. P. 1958–1965.
26. Bredemeier M., Lopes L. M., Eisenreich M. A. et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // BMC Cardiovasc. Disord. 2018, Feb 7; 18 (1): 24.
27. Meng J., Li Y., Yuan X., Lu Y. Effects of febuxostat on insulin resistance and expression of high-sensitivity C-reactive protein in patients with primary gout // Rheumatol. Int. 2017 Feb; 37 (2). P. 299–303.
28. Tsuruta Y., Kikuchi K., Tsuruta Y. et al. Febuxostat improves endothelial function in hemodialysis patients with hyperuricemia: a randomized controlled study // Hemodial. Int. 2015; 19. P. 514–520.
29. Tausche A. K., Christoph M., Forkmann M. et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout // Rheumatol. Int. 2014; 34. P. 101–119.
30. Schumacher H. R. Jr., Becker M. A., Wortmann R. L. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial // Arthritis Rheum. 2008; 59 (11). P. 1540–1548.
31. Becker M. A., Schumacher H. R., Espinoza L. R. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial // Arthritis Res. 2010; 12 (2): R63.
32. MacDonald T. M., Ford I., Nuki G. et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol streamlined trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia // BMJ Open. 2014; 4: e005354.

Сравнительный анализ и частота встречаемости серотипов папилломавирусной инфекции в Республике Мордовия у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями

О. П. Виноградова*, ¹, доктор медицинских наук, профессор

Н. А. Андреева**, кандидат медицинских наук

О. В. Епифанова ***

* ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Пенза

** ФГБОУ ВО НИ МГУ им. Н. П. Огарёва, Саранск

*** ГБУЗ РМ МРКПЦ, Саранск

Резюме. На основании обследования 85 женщин репродуктивного возраста с диспластическими изменениями шейки матки I–II степени отражены показатели встречаемости серотипов вируса папилломы человека в Республике Мордовия. Изложена динамика распределения заболеваемости раком шейки соответственно стадиям развития. Установлены эпидемиологически значимые контингенты риска по развитию онкологической патологии шейки матки.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, серотип, вирус папилломы человека.

Comparative analysis and frequency of occurrence of serotypes of papillomavirus infection in the Republic of Mordovia in women with cervical intraepithelial neoplasias

O. P. Vinogradova, N. A. Andreeva, O. V. Epifanova

Abstract. Based on an examination of 85 women of reproductive age with dysplastic changes in the cervix of I–II degree, the incidence of human papilloma virus serotype types in the Republic of Mordovia is reflected. The dynamics of the distribution of the incidence of cervical cancer according to the stages of development is reported. Epidemiologically significant contingents of risk for development of oncological pathology of the cervix uteri have been established.

Keywords: papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, serotype, human papilloma virus.

Детальный анализ о роли инфекционных агентов в развитии неопластических поражений шейки матки, ведущийся на протяжении многих десятилетий, не ставит под вопрос актуальность изучения этиопатогенетических механизмов в сфере онкогинекологии. Несмотря на сформированную стратегию цитологического скрининга с целью профилактики рака шейки матки, совершенствование

и внедрение новых методов диагностики необходимы как для точной и своевременной верификации диагноза, так и для селективного терапевтического пути с минимальными репродуктивными потерями [3].

Как известно, этиологическим фундаментом цервикальных поражений является вирусная природа. Открытием XXI века стало масштабное изучение вируса папилломы человека (ВПЧ) и его роли в канцерогенезе рака шейки матки. Учитывая различия онкогенного потенциала, а также способность к персистенции, дифференцировка серотипов ВПЧ на группы имеет большую клиническую

значимость. Широкий спектр вариаций ВПЧ подразделен на две группы: группу высокого онкогенного риска и группу низкого онкогенного риска [2]. Анализ статистических результатов, проведенный Европейским отделением Международного общества по изучению инфекции в акушерстве и гинекологии (International Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology, I-IDSOG-EUROPE), показал, что высокую степень онкологической агрессивности имеют 16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 45-й, 52-й, 58-й, 59-й, 65-й серотипы [5].

В России отсутствует достоверная статистика о распространенности

¹ Контактная информация:
o_vinogradova69@mail.ru

ВПЧ, поскольку не всегда удастся правильно интерпретировать результаты. Однако эпидемиологические данные о распространенности рака шейки матки (РШМ), который упорно остается в «тройке лидеров» онкологических заболеваний, напрямую связаны с папилломавирусной инфекцией [1]. К 2016 г. общий процент случаев РШМ по РФ составил 22–24%, причем частота РШМ I–II стадии повысилась за годы исследования с 57% до 67%.

Ежегодно в России регистрируется порядка 14000 новых случаев РШМ, что составляет более 30% от всех злокачественных новообразований женских половых органов. Заболеваемость сохраняет тенденцию к росту. На учете по данной патологии в онкологических учреждениях страны состоит более 160000 женщин.

В Республике Мордовия на конец 2016 г. зарегистрировано 103 новых случая РШМ. На учете состояла 1131 пациентка, диагноз которых морфологически подтвержден в 100% случаев. Из них 47,3% имели I стадию, 33% — II стадию, 14,6% и 5,1% — III и IV стадии соответственно [4]. Коррелятивная связь между РШМ и ВПЧ высокого онкогенного риска неоспорима. Ранняя стратификация населения на группы риска с доброкачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки на основании серотипирования ВПЧ имеет определенную ценность в работе врача акушера-гинеколога.

Целью данного исследования было проанализировать частоту встречаемости серотипов ВПЧ у женщин репродуктивного возраста Республики Мордовия с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями I–II стадии.

Материалы и методы исследования

Нами было проведено обследование 85 пациенток репродуктивного возраста (от 19 до 45 лет) с патологическими изменениями шейки матки, соответствующими согласно классификации Bethesda (The Bethesda System — TBS 2014) CIN I и CIN II, на базе «Центра женского здоровья» в Республике Мордовия. За основу взяты результаты цитологического скрининга мазков с шейки матки и цервикального канала, морфологически отражающие умеренно или выраженную форму пролиферации базальных клеток и охватывающие 1/3 или половину толщины эпителия.

У всех пациенток, вошедших в исследование, был взят урогенитальный мазок на выявление ДНК ВПЧ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Немаловажным критерием являлось отсутствие противовирусного лечения и деструктивных манипуляций с целью получения достоверных результатов.

Материал забирали из цервикального канала, переходной зоны и экзоцервикса с помощью одноразовой цервикальной щетки cyto-brush и помещали в транспортную среду, содержащуюся в одноразовой пробирке типа «Эппендорф». В соскобе эпителиальных клеток урогенитального тракта методом ПЦР с детекцией в режиме «реального времени» определяли ДНК ВПЧ — 16-й, 18-й, 31-й, 33-й, 35-й, 39-й, 45-й, 51-й, 52-й, 56-й, 58-й, 59-й типы, относящиеся к группе высокого онкогенного риска, а также ДНК ВПЧ низкого онкогенного риска — 6-й, 11-й, 42-й, 43-й, 44-й типы. Принцип метода основан на амплификации (многократном увеличении числа копий) специфичного для данного возбудителя участка ДНК.

Результаты исследования

Результаты вирусологического обследования пациенток с CIN I, CIN II свидетельствуют о том, что в 63,7% случаев определялись ВПЧ 16-го типа и в 47% — 18-го типа. Общая частота выявляемости ВПЧ колеблется от 59% до 70%. Филогенетические серотипы низкого онкогенного риска ВПЧ выявлялись в единичных случаях. Сочетание разных генотипов (не более пяти) обнаружено у 12 пациенток с CIN I, что составило 14,1%.

При этом частота выявления ВПЧ увеличивается прямо пропорционально степени неопластических изменений эпителия шейки матки. Так, при CIN II ДНК ВПЧ выявился почти у 80% женщин, тогда как при CIN I у 54%. Интересен факт, что 5 пациенток с CIN I по данным цитологического анализа соскоба шейки матки были вируснегативны. Однако в данном случае не отрицается проявление неспецифического экзоцервицита.

Наличие множественных папилломатозных разрастаний вульвы и слизистой оболочки влагалища отмечено у 11 обследованных.

Основной пик обнаружения ВПЧ генитального типа приходится на возраст 18–27 лет, и как моноинфекция встречаются крайне редко. Так, у 69%

обследованных женщин имела место микст-инфекция, а именно вирус простого герпеса 2-го типа диагностирован в 34,4% случаев, микоплазмоз — в 29,8%, хламидиоз — в 19,7%, неспецифическая условно-патогенная флора — в 20,5%. Сравнительный анализ инфекционной нагрузки позволяет косвенно предположить, что некоторые вирусы семейства *Herpesviridae* играют роль возможных инициаторов канцерогенеза.

Заключение

Частота выявления ВПЧ у больных интраэпителиальными цервикальными неоплазиями (CIN) I–II степени по данным вирусологического исследования в Республике Мордовия варьирует от 59% до 70%, причем основная когорта обследованных имела ВПЧ высококанцерогенного риска (16-й, 18-й типы).

Полученные данные свидетельствуют о том, что проведение цитологического скрининга цервикальных интраэпителиальных неоплазий в настоящее время должно обязательно сочетаться со скринингом инфекции ВПЧ высокого онкогенного риска. При этом генотипирование ВПЧ должно быть включено в массовый цитологический скрининг.

Таким образом, принимая во внимание высококанцерогенные типы ВПЧ при скрининге и профилактических обследованиях, возможно с большей вероятностью определить эпидемиологически значимые контингенты риска по развитию диспластических процессов в шейке матки, оценить прогноз течения заболевания и сориентировать клиницистов в выборе соответствующей терапии. ■

Литература

- Бибнева Т. Н., Муйжнек Е. Л., Роговская С. И., Киселев В. И., Аишафян Л. А. Патогенетическое лечение неопластических процессов шейки матки: новые подходы // Доктор.Ру. 2016.
- Лалианци Э. И. Роль вирусов в возникновении онкологической патологии // Вопр. онкологии: материалы VIII Всероссийского съезда онкологов. СПб, 2013. Т. II.
- Роговская С. И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
- Русакевич П. С., Ерохина О. А., Шелкович С. Е. Роль цитологического метода в исследовании шейки матки: учеб.-метод. пособие. Ч. 1. Минск: БелМАПО, 2013.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2017.

Последипломное образование

Наименование цикла	Место проведения	Контингент слушателей	Даты проведения цикла	Продолжительность обучения, мес
Аллергология и иммунология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии лечебного факультета, Москва	Аллергологи-иммунологи	30.10–27.11	1 мес
Урология	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра урологии лечебного факультета, Москва	Урологи	07.11–18.12	1 мес
Педиатрия	Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, кафедра педиатрии детских инфекционных болезней педиатрического факультета, Москва	Педиатры	01.10–26.10	1 мес
Неонатология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неонатологии ФДПО, Москва	Неонатологи	12.11–07.12	1 мес
Основы неонатологии для педиатров первичного звена	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра неонатологии ФДПО, Москва	Врачи лечебных специальностей	03.12–07.12	1 нед
Педиатрия	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра педиатрии и школьной медицины ФДПО, Москва	Педиатры	29.11–26.12	1 мес
Урология	РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра урологии, андрологии и онкоурологии ФДПО, Москва	Урологи	01.10–26.10	1 мес
Ключевые вопросы диагностики и лечения болезней почек	МГМСУ, кафедра нефрологии ФДПО, Москва	Нефрологи, терапевты, педиатры, урологи, врачи лечебных специальностей	15.10–27.10	2 нед
Избранные вопросы инфекционных болезней	МГМСУ, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, Москва	Инфекционисты	01.10–27.10	1 мес
Дерматовенерология	РМАНПО, кафедра дерматовенерологии и косметологии терапевтического факультета, Москва	Дерматовенерологи	15.10–12.11	1 мес

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!



ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать четвертой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. Гастронеделя состоится в Москве с **8 по 10 октября 2018 года** в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро «Юго-Западная»).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и порядков оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности «Гастроэнтерология»; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения Гастронедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделями с **5 по 7 октября 2018 года** будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания Гастронедели свободный.

Реклама 16+

Почтовый адрес для
переписки и справок:

127282, Москва,
а/я 84, «ГАСТРО»

Телефон
для справок:

+7 926 213-25-52

Электронная
почта:

fin.fin@ru.net,
rga-org@yandex.ru.

www.gastro.ru
www.liver.ru

IX МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА

РОСМЕДОБР – 2018

ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ
ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем к участию в IX международной конференции и выставке «РОСМЕДОБР—2018.

Инновационные обучающие технологии в медицине»

и в VII Съезде Российского общества симуляционного обучения в медицине

Даты и место проведения:

11 и 12 октября 2018

Москва, отель Holiday Inn Sokolniki
(ул. Русаковская, д. 24)

Ключевые темы:

- развитие непрерывного медицинского образования,
- аккредитация медицинских работников,
- симуляционные технологии в медицине.



Роналд Харден
основатель и
генеральный
секретарь АМЭЕ,
автор методики
ОСКЭ



Тревор Гиббс
директор по развитию
Международной
ассоциации
медицинского
образования АМЭЕ



Дэвид Грант
президент
Европейского
общества
по симуляции
в медицине (SESAM)



Всёволод Перельман
директор
симуляционного
центра Университета
Торонто

Оргкомитет:

По всем вопросам о работе конференции выставки можно обращаться по телефонам: +7(495) 662-80-96 (доб. 564, 571), +7(917) 550-48-75

Аккредитация СМИ:

8-906-755-33-55

www.rosmedobr.ru

РЕКЛАМА 16+

простуда без призраков осложнений*



Бронхо-Мунал® 2
активирует **2** вида
иммунитета^{1,2}



* Бронхо-Мунал® применяется в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей. Бронхо-Мунал® увеличивает сопротивляемость организма к инфекциям дыхательной системы, сокращает их продолжительность и уменьшает потребность в применении других лекарственных препаратов, в особенности антибиотиков. 1. Шмидт Р.Ф. ред., 2005, том 2, 640 стр. 440-2; 2. 2 вида иммунитета - врожденный и приобретенный. Бронхо-Мунал® стимулирует большинство лейкоцитов, тем самым активирует врожденный иммунитет. Активация приобретенного иммунитета проявляется в увеличении выработки поликлональных антител (см. инструкцию по медицинскому применению препарата Бронхо-Мунал® или Бронхо-Мунал® П).

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Бронхо-Мунал® П и Бронхо-Мунал®, МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: лизаты бактерий, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА - капсулы 3.5 мг и 7 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Бронхо-Мунал® П применяется у детей от 6 месяцев до 12 лет и Бронхо-Мунал® — у детей старше 12 лет и взрослых в составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей; для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 6 мес (для препарата Бронхо-Мунал® П) и детский возраст до 12 лет (для препарата Бронхо-Мунал®); детям от 6 месяцев до 12 лет рекомендуется прием препарата Бронхо-Мунал® П капсулы 3, 5 мг). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: препарат принимают по 1 капсуле в день утром натощак, за 30 минут до еды. Детям до 3 лет или в случае, если пациенту трудно проглотить капсулу, ее следует открыть, содержимое смешать с небольшим количеством жидкости (чай, молоко или сок). Для профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей и обострений хронического бронхита препарат применяют тремя курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. В составе комплексной терапии острых инфекций дыхательных путей препарат применяют до исчезновения симптомов, но не менее 10 дней. При проведении антибиотикотерапии Бронхо-Мунал® П и Бронхо-Мунал® следует принимать в сочетании с антибиотиками с начала лечения. Последующие 2 месяца возможно профилактическое применение препарата: курсами по 10 дней, интервал между курсами 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Бронхо-Мунал® П и Бронхо-Мунал® обычно хорошо переносятся. Большинство побочных реакций отнесены к общей категории со средней или умеренно-тяжелой степенью проявления. Наиболее частыми проявлениями побочного действия являются расстройства желудочно-кишечного тракта, кожные реакции и нарушения со стороны органов дыхания: диарея, боль в животе; кашель; сыпь. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во избежание передозировки детям до 6 месяцев до 12 лет не следует применять Бронхо-Мунал® капсулы 7 мг, предназначенный для взрослых. В случае сохраняющихся желудочно-кишечных расстройств, кожных реакций, нарушений со стороны органов дыхания или других симптомов непереносимости препарата необходимо отменить препарат и обратиться к врачу.

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

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией.

SANDOZ A Novartis
Division

РЕКЛАМА

Рег. уд.: П № 1632/01, П № 1633/01