



МАТЬ И ДИТЯ



XV Всероссийский
научный форум

23–26 сентября
2014

Москва,
МВЦ «Крокус Экспо»,
65–66 км МКАД

Мать и Дитя



Министерство здравоохранения Российской Федерации



ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»

Российское общество акушеров-гинекологов
Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»



ufi
Approved
Event

XVI Международная
специализированная выставка
оборудования, лекарственных
препаратов по акушерству,
гинекологии и неонатологии
«Охрана здоровья матери
и ребенка – 2014»

Реклама

www.mediexpo.ru

www.ncagip.ru

www.mother-child.ru

М+Э МЕДИ Экспо



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66
E-mail: expo@mediexpo.ru

Содержание:

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ ПЕДИАТРИЯ

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза **1002**

Н.А. Щукина, С.Н. Буянова

Острый обструктивный ларингит (круп) у детей: диагностика и лечение (по материалам клинических рекомендаций) **1006**

Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Б. Малахов, И.К. Волков

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Медикаментозная терапия в лечении эндометриоза **1010**

А.А. Попов, Б.А. Слободянюк, Т.Н. Мананникова, А.А. Федоров, Т.З. Чантурия

ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ

Коррекция витаминного статуса у беременных **1014**

А.А. Махова, М.Л. Максимов

Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий при миоме матки по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии **1020**

Б.Х. Абишев, М.Т. Алиакпаров, Д.М. Тажибаев, Е.С. Питель

Возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных преинвазивных цервикальных неоплазий у женщин репродуктивного возраста в современных условиях **1024**

Т.С. Качалина, Н.М. Шахова, О.В. Качалина, Е.В. Гребенкина, С.В. Гамаюнов, Д.Д. Елисеева, Г.А. Микаилова, С.В. Засыпкина

Возможности повышения приверженности к лечению современными препаратами за счет уникального сочетания их контрацептивных и лечебных свойств **1028**

А.В. Дударева

К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности **1030**

С.В. Новикова, С.В. Савельев

Влияние клинико-социальных факторов ВИЧ-инфицированных женщин на риск перинатальной передачи ВИЧ **1034**

И.Б. Латышева, К.Н. Додонов, Е.Е. Воронин

Возможности применения растительного лекарственного препарата после эндопротезирования молочных желез **1039**

Л.С. Сотникова, А.А. Сотников, Е.В. Удут, О.С. Тонких

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Современные подходы к выбору муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями **1044**

Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова, Б.Ц. Батожаргалова

Атопический дерматит. Первая ступень в комплексном лечении и прогнозировании атопии **1048**

М.М. Абелевич

Клиническая эффективность ингаляций амброксола в лечении кашля у детей **1056**

Н.Г. Колосова

АНТИБИОТИКИ

Антибактериальная терапия при респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях: проблемы и пути решения **1060**

И.А. Дронов, Н.А. Геппе, А.Б. Малахов, Е.Г. Кондюрина

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Роль ретроцервикального эндометриоза в генезе бесплодия. Клинический случай и обзор литературы **1070**

А.А. Попов, Б.А. Слободянюк, Т.Н. Мананникова, А.А. Федоров, Т.З. Чантурия, Р.А. Барто

Аллергические реакции при паразитозах у детей **1072**

М.В. Мазманян, Н.И. Тумольская

Клинические тесты и задачи **1076**

План мероприятий по акушерству, гинекологии и педиатрии на 2014 г. **1080**

Современный взгляд на диагностику и лечение эндометриоза

Профессор **Н.А. Щукина**, профессор **С.Н. Буянова**

ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава МО

Эндометриоз – опухолевый патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам аналогичной эндометрию. В структуре гинекологических заболеваний эндометриоз находится на третьем месте, следуя за воспалительными заболеваниями придатков матки и миомой. Если в начале XX в. С. Menge и Е. Opitz в «Руководстве по гинекологии» (1914) писали, что «...генитальный эндометриоз не представляет особого практического значения», то уже в конце века в связи с повсеместным ростом частоты данной патологии эндометриоз стали рассматривать в качестве новой болезни цивилизации. В настоящее время эндометриоз обособленно признан самым распространенным и тяжелым заболеванием женщин репродуктивного возраста, отрицательно влияющим на общее состояние, работоспособность и качество жизни больных [1–4]. По данным популяционных исследований Всемирного исследовательского фонда эндометриоза (WERF), в настоящее время эндометриозом болеют более 176 млн женщин в мире (до 10% женщин репродуктивного возраста) [5], а экономические затраты на его лечение, реабилитацию и компенсацию потери трудоспособности составляют более \$76 млрд/год, причем затраты, связанные с компенсацией потери трудоспособности, в 2 раза превышают затраты непосредственно на медицинское обслуживание.

Клинические проявления эндометриоза зависят от локализации процесса, степени поражения генитальной и смежных органов, индивидуального болевого порога. Безболевые (бессимптомные) формы эндометриоза встречаются даже при тяжелом инфильтративном поражении, но это всегда исключение. «Визитная карточка» эндометриоза – симптомы, непосредственно связанные с менструацией и наиболее ярко выраженные в этот период: дисменорея (преимущественно альгоменорея) – 82,7–83,4%; болевой синдром различной степени выраженности – 48,3–50%; диспареуния – 33,4–34,5%. Кровотечения при эндометриозе также носят преимущественно циклический характер – отмечаются, как правило, гипер-, полименорея, характерны также длительные перименструальные кровянистые выделения, анемия. Дизурия (расстройства мочеиспускания) и дисхезия (болезненная и/или затрудненная дефекация) наблюдаются при инфильтративном поражении смежных органов (мочевого пузыря и/или мочеочников и кишечника соответственно). В литературе описан синдром «четырёх дис» (дисменорея, диспареуния, дизурия, дисхезия), наблюдающийся во время менструации у больных эндометриозом. Бесплодие – один из самых значимых (в т. ч. социально) и тягостных симптомов эндометриоза, частота его составляет 35–40%. Так, коэффициент фертильности (отношение числа деторождений к числу женщин репродуктивного

возраста) у здоровых женщин составляет 0,15–0,20, у пациенток с эндометриозом – 0,02–0,1, т. е. он на порядок ниже [6].

Эндометриоз – единственное заболевание, при котором доброкачественный пролиферативный процесс поражает неизмененную ткань соседних органов. Характерными чертами эндометриоза являются способность к инфильтративному росту, отсутствие выраженной капсулы вокруг эндометриоидного очага (за исключением эндометриоидных кист), возможность метастазирования в отдаленные органы. Тяжесть заболевания, неоднозначность тактических подходов и отсутствие патогенетических методов лечения предопределили интерес многих отечественных и мировых исследователей к всестороннему изучению данного заболевания, однако, несмотря на многочисленные изыскания, результаты остаются малоудовлетворительными: 35–50% больных эндометриозом страдают от болевого симптома или бесплодия, рецидивы наблюдаются почти у половины (40–45%) пациенток в течение первых 5 лет после хирургического лечения [7]. Основными тактическими положениями, позволяющими улучшить результаты лечения эндометриоза, являются следующие:

1. Своевременность диагностики. Она крайне важна и для прогноза заболевания, и, особенно, для восстановления нарушенной фертильности, где фактор времени и возраст играют определяющую роль. По данным, представленным Всемирным исследовательским фондом эндометриоза (WERF), диагностика заболевания запаздывает в среднем на 7 лет, а в отдельных случаях – и до 30 лет [8]. За это «упущенное время» не решаются репродуктивные проблемы, кроме того, в 10% случаев формируются распространенные формы с экстрагенитальной локализацией эндометриоидных очагов [4], у 0,65% больных диагностируется эндометриоидный рак. Необходимо признать, что в современных условиях при наличии высокоинформативных дополнительных методов исследования (УЗИ, МРТ) это неприемлемо. Целесообразно обследование пациенток с эндометриозом в следующем объеме и последовательности: стандартное общеклиническое и гинекологическое, в т. ч. ректовагинальное исследование; расширенная кольпоскопия, онкоцитологическое исследование; УЗИ малого таза и почек (при наличии ретроцервикального эндометриоза); исследование онкомаркеров (СА-125 – при эндометриозе яичников, СЕА, МСА – при ретроцервикальном эндометриозе); ректороманоскопия или колоноскопия с биопсией при наличии ретроцервикального эндометриоза; цистоскопия с биопсией при наличии инфильтратов позадипузырной клетчатки или симптомов циклической гематурии; КТ или МРТ при распространенных формах эндометриоза и, наконец, лапароскопия. И хотя в настоящее время «эндометриоидную болезнь» принято считать хирургическим заболеванием

ем, и не обсуждаются такие показания к проведению оперативного лечения у больных с эндометриозом, как наличие длительных кровотечений, приводящих к анемии, выраженного болевого синдрома при отсутствии эффекта от консервативной терапии или невозможности ее проведения, бесплодие, наличие эндометриодных кист (диаметром 4 см и более), наличие распространенных, инфильтративных форм эндометриоза, до сих пор актуален вопрос: целесообразно ли лапароскопическое подтверждение диагноза эндометриоза? Бесспорно, любое хирургическое вмешательство сопровождается риском хирургических (в т. ч. личностных и технических), анестезиологических, инфекционных, тромбоэмболических и прочих осложнений. Стоит прислушаться к мнению президента WES (Всемирного сообщества по эндометриозу) P. Vergellini о том, что «общему убеждению, что предварительная лапароскопия должна всегда выполняться, чтобы точно диагностировать заболевание, нужно бросить вызов, поскольку нехирургическая диагностика эндометриоза продемонстрировала свою высокую надежность» [9].

2. «Прагматический», т. е. индивидуальный подход – разработка оптимальной диагностической и лечебной индивидуальной программы [9]. Цель лечения должна определяться основными проблемами пациентки (устранение болевого симптома и/или кровотечений, восстановление фертильности или просто улучшение качества жизни).

3. Исключение онкопатологии, как непосредственно связанной с длительным существованием процесса (хотя злокачественная трансформация эндометриомы наблюдается достаточно редко), так и онкопатологии другого генеза. «Масками» эндометриоза при различных локализациях имплантатов нередко являются не только доброкачественные заболевания, такие как миома матки, хронический сальпингоофорит, доброкачественные опухоли яичников, кокцигодия, проктит и парапроктит, синдром раздраженного кишечника, геморрой, хронический спастический колит, спаечная кишечная непроходимость, геморрагический цистит, но и злокачественные опухоли яичников и кишечника (в частности, метастаз Шницлера) [3].

4. Оценка необходимости оперативного вмешательства и выбор оптимального хирургического компонента лечения эндометриоза.

5. Высокая квалификация хирурга. Эндометриоз – тяжелое заболевание, и успех лечения во многом определяется опытом хирурга. Лапароскопия должна выполняться только врачом, который может при необходимости осуществить адекватное хирургическое лечение в полном объеме (проведение лапароскопии изначально только с диагностической целью недопустимо) [10]. Рецидивы и повторные операции на яичниках приводят к потере временного интервала для восстановления фертильности и снижению овариального резерва. Высокая частота рецидивов инфильтративных форм эндометриоза обусловлена не только трудностями определения истинных границ поражения, но и сознательным отказом недостаточно опытного хирурга от радикального подхода к удалению инфильтрата, расположенного вблизи жизненно важных органов, что неизбежно приводит к повторным травматичным операциям, которые в силу локализации процесса (кишечник, мочевого пузыря, мочеточники, магистральные сосуды и клетчаточные пространства малого таза) могут сопровождаться тяжелыми интра- и послеоперационными осложнениями.

6. Профилактика рецидивов (в случае оперативного лечения). Согласно рекомендациям Американской

ассоциации репродуктивной медицины (ASRM), эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее разработки долгосрочного плана ведения пациентки с максимальным использованием медикаментозной терапии во избежание повторных хирургических вмешательств [11].

7. Использование препаратов с доказанной эффективностью и минимизацией побочных эффектов (в случае применения медикаментозной терапии как самостоятельного лечения, так и после хирургических вмешательств). Идеальная терапия должна отвечать следующим требованиям: купирование боли, регресс эндометриодных поражений даже при тяжелых формах заболевания и сохранение фертильности [12]. В идеале для пациентки должна быть обеспечена возможность выбора препарата с позиций эффективности/стоимость.

8. Тактика ведения должна быть дифференцированной в зависимости от тяжести заболевания, возраста пациентки и ее репродуктивных целей, при этом чем раньше проводится хирургическое удаление или деструкция наиболее значимых очагов эндометриоза, тем лучше результаты лечения. Современные способы медикаментозной терапии эндометриоза не приводят к излечению, но позитивно влияют на восстановление генеративной функции, предупреждают возникновение распространенных форм заболевания, играют важную роль в профилактике рецидивов заболевания. Основной профилактики тяжелых и сочетанных форм являются ранняя диагностика легких и среднетяжелых форм эндометриоза и активная комбинированная тактика (лапароскопическая хирургия и медикаментозная терапия). Доступ – при отсутствии выраженного спаечного процесса, поражения кишечника и мочевой системы – предпочтителен лапароскопический. Лучший эффект достигается при выполнении операций с последующим назначением адьювантной терапии. У пациенток репродуктивного возраста даже при наличии распространенных форм эндометриоза следует выполнять реконструктивно-пластические операции и прибегать к радикальным операциям только в тех случаях, когда исчерпаны все другие возможности как хирургического, так и медикаментозного лечения.

Особенности хирургической техники у больных с эндометриозом

Аденомиоз. Как правило, в хирургическом лечении нуждаются пациентки с диффузной формой эндометриоза III и IV степени, узловыми или смешанными формами эндометриоза, поскольку данная патология сопровождается выраженной клинической симптоматикой (кровотечения, болевой симптом, анемия). В основном при аденомиозе проводятся радикальные операции. Адекватный объем операции – экстирпация матки. Яичники, если нет прямых показаний, не удаляют, поскольку тяжелые проявления синдрома тотальной овариэктомии приводят к нарушению качества жизни больной после оперативного лечения, едва ли не худшему, чем до пангистерэктомии. Выполнение полурадикальной операции (надвлагалищной ампутации матки) у больных с аденомиозом даже при использовании различных дополнительных приемов (конусовидное иссечение слизистой оболочки канала шейки матки с помощью скальпеля, электрокоагуляция, лазерная вапоризация или криодеструкция слизистой цервикального канала после ампутации матки) нецелесообразно, т. к. наиболее инвазивными свойствами обладает именно эндометрий перешеечной области. В ряде случаев у больных репро-

дуктивного возраста при наличии узловой формы возможно иссечение узлов эндометриоза. В отличие от миомэктомии это представляет значительные трудности вследствие отсутствия четких границ эндометриоидного узла (узлов), отсутствия «капсулы» и ригидности тканей, т. к. эндометриоз всегда сопровождается персистирующим воспалительным процессом.

Эндометриоз яичников. Лапароскопия – «золотой стандарт» при наружно-генитальном эндометриозе, наличии эндометриоза яичников, бесплодии. Основной принцип – сохранение овариального резерва – максимально щадящее отношение к ткани яичника (технически возможное) при максимально возможном удалении очагов эндометриоза. Метод энуклеации предполагает полное удаление капсулы эндометриоидной кисты. Метод фенестрации (аблации) – удаление (деструкция) только визуально обнаруживаемых патологических очагов на внутренней поверхности капсулы эндометриоидной кисты с оставлением последней, применяется реже, при повторных вмешательствах на яичнике и дефиците яичниковой ткани. Последующее формирование (зашивание яичника) не рекомендуется. При наличии эндометриоидных кист больших размеров не только размеры предопределяют сложности при проведении хирургических вмешательств, но и некоторые особенности данных опухолей: эндометриомы практически всегда сопровождаются выраженным спаечным процессом, они малоподвижны или неподвижны и по локализации и фиксации (соответственно и по технике их выделения) напоминают тубоовариальные образования. Несмотря на первоначальную пессимистическую оценку возможности выполнения органосохраняющих операций при наличии эндометриоидных кист больших и даже гигантских размеров, выполнение экономных операций у таких больных затруднено, но практически всегда возможно, поэтому никогда не следует принимать окончательное решение об удалении придатков до полного их выделения с обеих сторон. У пациенток детородного возраста всегда следует предпринимать попытки «вылущивания» эндометриоидных кист с обеих сторон. Даже если в результате остается лишь полоска яичниковой ткани в области ворот яичника, то возможно наступление и вынашивание беременности. По показаниям проводят сальпингоовариолизис, крио-, лазер-, или диатермокоагуляцию очагов эндометриоза брюшины малого таза, дренирование.

Ретроцервикальный эндометриоз. Глубине инфильтративного поражения у больных с ретроцервикальным эндометриозом только недавно стало придаваться должное значение, и он был признан гистологически активно прогрессирующим заболеванием. Ретроцервикальный эндометриоз обычно бывает представлен инфильтратом крестцово-маточных связок, задней стенки влагалища, передней стенки прямой кишки и в наиболее тяжелых случаях – инфильтратом параметральной клетчатки с вовлечением магистральных сосудов и дистальных отделов мочеточников. По данным А.И. Ищенко [4], у пациенток с распространенными формами эндометриоза множественное поражение смежных органов и клетчаточных пространств малого таза наблюдается в 59,9% случаев, поражение дистальных отделов толстой кишки – в 35,1% (из них обтурация кишки – у 48,6%), поражение мочевыводящего тракта – у 5%. Замена хирургического компонента (удаление эндометриоидных инфильтратов малого таза при распространенных формах эндометриоза) хирургической кастрацией производится только в исключительных инкурабельных случаях, когда проведение радикальной опера-

ции технически невыполнимо или чревато летальными осложнениями, или по данному поводу проводится третье или последующее вмешательство. Так, по данным В.И. Кулакова и соавт. [13], около 14% пациенток с эндометриозом из тех, кто оперируется повторно, как бы «запрограммированы» на рецидив, и ни один из видов лечения (хирургический с полным удалением очага, массивное гормональное лечение) не оказывает достаточного клинического эффекта. Проведение органосохраняющих операций при данной патологии – технически сложное, но возможное вмешательство с высокой вероятностью рецидива (или, правильнее, прогрессирующего заболевания), что требует адекватной хирургии и адьювантной терапии. Техника операции заключается в проведении резекции задней стенки матки и заднего свода влагалища, удалении эндометриоидного инфильтрата ректовагинальной клетчатки с обязательным контролем хода мочеточников, магистральных сосудов и стенки прямой кишки. Перитонизация проводится за счет подшивания подвижной части брюшины, покрывающей прямую кишку, к брюшине задней поверхности матки. Проводится деструкция всех доступных очагов эндометриоза. Что касается использования во время операций различных энергий – электро-, крио-, лазерной, аргонового луча, В.И. Кулаков и соавт. [13] считают их одинаково высокоэффективными. При выполнении радикальной операции у пациенток с ретроцервикальным эндометриозом обязательными этапами являются уретеролизис, этап мобилизации матки, удаление эндометриоидного инфильтрата прямой кишки. При сочетанных формах генитального эндометриоза с поражением толстой кишки примерно у 2/3 больных инфильтрат, поражающий серозную и мышечную оболочки стенки толстой кишки, иссекается без вскрытия просвета кишки. Операции на кишечнике варьируются в зависимости от размеров инфильтрата и степени его распространения: производят клиновидную резекцию ее стенки (наиболее частый вариант), резекцию 2/3 или 3/4 стенки кишки с формированием анастомоза в 2/3 или 3/4. При полном обтурирующем поражении проводится передняя резекция стенозированного участка прямой кишки. Для создания оптимальных условий для заживления раны или анастомоза линия швов на кишке или линия анастомоза укрепляется задней стенкой влагалищной трубки, для чего брюшина передней стенки прямой кишки выше раны или швов анастомоза подшивается к задней стенке влагалища ниже его культи, при этом влагалище остается открытым. Для проведения декомпрессии в зоне оперативного вмешательства используется трансанальная интубация толстой кишки при помощи зонда.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия применяется в виде самостоятельного лечения и с целью профилактики рецидивов после оперативного лечения. Эффективность противорецидивной терапии подтверждена всеми гинекологическими сообществами, занимающимися изучением эндометриоза. При проведении гормональной терапии следует учитывать, что эндометриоз представляет собой хроническое заболевание с рецидивирующим течением и признаками автономного роста имплантата. Ни один медикаментозный препарат не устраняет морфологический субстрат эндометриоза, оказывая только временное опосредованное влияние на его биологическую активность. В основе гормональной терапии лежит снижение уровня эстрогенов, что приводит к уменьшению размеров эндометриоидных образований и частоты рецидив-

вов эндометриоза. Исследования Barbieri в 1992 г. определили оптимальную пороговую концентрацию эстрогенов в сыворотке крови (30–60 пк/мл), которая, с одной стороны, подавляет рост очагов эндометриоза, с другой, предотвращает появление признаков гипоэстрогении, обеспечивает стабильную минеральную плотность костной ткани (МПК) [14]. **В настоящее время для лечения пациенток с эндометриозом наиболее часто используются следующие препараты:**

1. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Применяются более 50 лет. Положительными моментами являются: низкая стоимость, возможность длительного и повторного использования, а также контрацептивный эффект, что немаловажно для молодых и сексуально активных женщин. КОК давно и прочно заняли определенную «нишу» в лечении эндометриоза, а именно – купирование дисменореи и прежде всего альгоменореи (эффективность – 60–95%). Для лечения используют препараты, содержащие в качестве гестагенного компонента диеногест (диеногеста – 2 мг, этинилэстрадиола – 0,03 мг). Способ применения обсуждается, но многие предпочитают назначать препарат в непрерывном режиме, что обеспечивает отсутствие менструальноподобной реакции. По данным P. Vercellini и соавт., КОК после удаления эндометриомы снижают риск рецидива или удлиняют продолжительность пострецидивного периода [9]. Однако в последнее время появились данные о том, что КОК не купируют должным образом болевой симптом и диспареунию, а их назначение по поводу дисменореи коррелирует с хирургически подтвержденным эндометриозом в последующие годы, а в случае назначения этих препаратов по поводу тяжелой первичной дисменореи – с глубокими инвазивными формами эндометриоза [15]. Наличие эстрогенного компонента в составе КОК для лечения эндометриоза – безусловно эстрогензависимого заболевания – также обсуждается, что заставляет обратить внимание на другие медикаментозные средства, эффективность которых подкреплена доказательными данными.

2. Антигонадотропины. Многие годы препаратами выбора для лечения и реабилитации пациенток с эндометриозом были агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (аГ-РГ), обладающие антиэстрогенным, антигестагенным, антигонадотропным и антиандрогенным действием. Высокая клиническая эффективность и удобство применения (3–6 инъекций) препаратов: депо гозерелина ацетата 3,6 мг, депо бусерелина ацетата 3,93 мг, депо лейпрорелина ацетата 3,75 мг, депо трипторелина ацетата 3,75 мг обусловили их преимущественное применение в последние десятилетия. Однако высокая стоимость и наличие серьезных побочных эффектов аГ-РГ, связанных с индуцированным тяжелым эстрогендефицитным состоянием (головные боли, раздражительность, сухость кожных покровов, повышение АД, нарушение сна, повышенная потливость, приливы жара, снижение либидо, увеличение массы тела в среднем на 5%, снижение минеральной плотности костной ткани, снижение овариального резерва), обусловили необходимость использования возвратной терапии препаратами заместительной гормональной терапии в наиболее тяжелых случаях, а также предопределили поиск альтернативных препаратов с аналогичной эффективностью. Лимитированное по времени (3 и не более 6 мес.) и, как правило, однократное их использование также ограничивает возможности применения аГ-РГ в основном послеоперационной реабилитации.

3. Прогестагены. Левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система Мирена содержит в своем со-

ставе 52 мг левоноргестрела с ежедневным выделением 20 мкг препарата непосредственно в эндометрий. Левоноргестрел – синтетический гестаген из группы 19-норстероидов – один из наиболее сильнодействующих прогестинов с максимальной биологической активностью и выраженным антиэстрогенным, антигонадотропным действием, слабым андрогенным действием. Высокие концентрации левоноргестрела именно в эндометрии способствуют снижению чувствительности его эстрогенных и прогестероновых рецепторов, оказывая сильное антипролиферативное действие. Высокая клиническая эффективность, удобство применения (однократное введение внутриматочной системы сроком до 5 лет), отсутствие серьезных побочных явлений на фоне лечения предопределяют «нишу» применения данного препарата при эндометриозе – пациентки с дисменореей и болевым симптомом позднего репродуктивного возраста, не планирующие беременность (улучшение качества жизни). Недостатки – возможность инфекционных осложнений, связанных с применением любых внутриматочных спиралей. Диеногест – прогестаген 4 поколения (комбинация 19 нортестостерона и производных прогестерона) в дозе 2 мг/сут был специально разработан для лечения эндометриоза. Биодоступность препарата превышает 90%. Положительные моменты: эффективное прогестагенное воздействие на эндометриальную ткань в отсутствие значимых андрогенных, глюкокортикоидных эффектов (приливов, снижения МПК), подавление овуляции при умеренном снижении синтеза эстрадиола, уровни которого находятся в пределах «терапевтического окна» Barbieri). Препарат обладает антипролиферативным и противовоспалительным действием на эндометриальные и эндометриоидные стромальные клетки, антиангиогенным эффектом (в экспериментальных исследованиях). Диеногест – единственный прогестин, который в низкой дозе продемонстрировал сходную эффективность с аГ-РГ. Препарат эффективно купирует вызванную эндометриозом боль: дисменорею, диспареунию, хроническую тазовую боль за счет атрофии эндометриоидных очагов [16, 18]. Диеногест также подходит для длительного применения благодаря своему благоприятному профилю безопасности и переносимости. Хотя препарат пока не лицензирован для контрацепции, результаты исследований, в которых изучалось влияние диеногеста в дозе 2 мг/сут на овуляцию, показывают, что препарат вызывает полную ановуляцию. Сравнение диеногеста (2 мг/сут) с различными формами аГ-РГ (депо лейпролида ацетата в дозе 3,75 мг в/м каждые 4 нед., депо трипторелина в дозе 3,75 мг в/м ежемесячно и интраназальной формой бусерелина в дозе 900 мкг/сут) [17–19] достоверно продемонстрировали равную клиническую эффективность двух методов лечения (агонистов и прогестагена) при лучшей переносимости прогестагена (приливы и снижение минеральной плотности костной ткани встречались достоверно чаще при лечении аГ-РГ), что делает диеногест препаратом выбора для терапии эндометриоза, в т. ч. длительной.

Таким образом, оба метода лечения эндометриоза – медикаментозный и хирургический – должны рассматриваться не как конкурирующие, а как сочетанные, расширяющие тактический арсенал врача, а индивидуальный выбор оптимального (в зависимости от клинической ситуации) медикаментозного и хирургического компонента повышает эффективность лечения и улучшает прогноз.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Острый обструктивный ларингит (круп) у детей: диагностика и лечение (по материалам клинических рекомендаций)

Профессор **Н.А. Геппе**, к.м.н. **Н.Г. Колосова**, профессор **А.Б. Малахов**, профессор **И.К. Волков**

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Острый обструктивный ларингит (круп) объединяет группу сходных по симптомам заболеваний, среди которых у детей раннего возраста ведущую позицию занимает стенозирующий ларинготрахеит (СЛТ). Причиной крупа чаще всего становится вирусная инфекция, которую вызывают вирусы гриппа или парагриппа, аденовирусы, иногда респираторно-синцитиальные вирусы, микопlasма пневмонии, а также вирусно-вирусные ассоциации. Однако преобладающим этиологическим фактором, обуславливающим воспалительный процесс в гортани и трахее, который сопровождается развитием синдрома крупа, является вирус гриппа и парагриппа [4]. Бактериальный ларингит встречается крайне редко. Бактериальная флора, активизирующаяся при острой респираторно-вирусной инфекции (ОРВИ) или присоединяющаяся в результате внутрибольничного инфицирования, имеет большое значение в развитии неблагоприятного (тяжелого и/или осложненного) течения ларинготрахеобронхита.

Распространенность крупа в различных возрастных периодах неодинакова: у детей 2–3 лет круп развивается часто (более 50% заболевших), несколько реже – в грудном возрасте (6–12 мес.) и на 4-м году жизни, и редко в возрасте старше 5 лет. Клиническими маркерами этого патологического состояния являются симптомы ОРВИ и СЛТ. При отсутствии признаков ОРВИ следует проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, сопровождающимися стенозом гортани.

Круп относится к угрожающим жизни заболеваниям верхних дыхательных путей и независимо от этиологии характеризуется стенозом гортани различной степени выраженности, сопровождающимся «лающим» кашлем, дисфонией, инспираторной или смешанной одышкой. В некоторых случаях возможно развитие обструкции нижних дыхательных путей. Согласно международной классификации болезней (МКБ-10) заболевание кодируется: J05.0 – острый обструктивный ларингит (круп). Большая часть детей со СЛТ выздоравливает без специального лечения, однако примерно 15% больных нуждаются в госпитализации, среди них 5% детей может потребоваться интубация.

Предрасполагающими факторами развития крупа являются анатомо-физиологические особенности детской гортани и трахеи:

- малый диаметр, мягкость и податливость хрящевого скелета;
- короткое узкое преддверие и воронкообразная форма гортани;
- высоко расположенные и непропорционально короткие голосовые складки;
- гипервозбудимость мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель;
- функциональная незрелость рефлексогенных зон и гиперпарасимпатикотония.

Воспаление и отек слизистой оболочки гортани и трахеи, а иногда бронхов, вызванные инфекцией, могут быстро привести к обструкции дыхательных путей. Обилие лимфоидной ткани у детей раннего возраста с большим количеством тучных клеток, сосудов, слабое развитие эластических волокон в слизистой оболочке и подслизистой основе способствуют отеку подскладочного пространства и развитию острого СЛТ (ОСЛТ). Предрасполагающими факторами развития крупа также являются: атопический фенотип, лекарственная аллергия, аномалии строения гортани, сопровождающиеся врожденным стридором, паратрофия, перинатальное поражение ЦНС, недоношенность и др. [5].

Источником инфекции является больной человек, особенно с выраженным катаральным синдромом. Выделение возбудителя у больного продолжается в течение 7–10 дней, а при повторном инфицировании сокращается на 2–3 дня. Вирусоносители не представляют большой эпидемической опасности из-за отсутствия катаральных явлений.

Для крупа, как правило, характерна сезонность (осенне-зимний период). Вместе с тем случаи парагриппа встречаются круглогодично, с повышением заболеваемости в холодный период (парагрипп 1-го и 2-го типов в осенний период, 3-го типа – весной). Парагриппу свойственна определенная периодичность, равная 2 годам при заболеваниях, вызванных вирусами 1–2 типов, и 4 годам – при инфицировании вирусом 3-го типа. Заболевания регистрируются в виде спорадических случаев или групповых вспышек в детских коллективах.

Круп начинается с проявлений ОРВИ, сопровождается температурной реакцией субфебрильного или фебрильного уровня и катаральными симптомами в течение 1–3 дней. Начало болезни внезапное, преимущественно в вечерние или ночные часы. Ребенок просыпается от пароксизма грубого «лающего» кашля, шумного затрудненного дыхания. Клинические проявления ОСЛТ динамичны и могут прогрессировать во времени от нескольких минут до 1–2 сут, от стадии компенсации до состояния асфиксии. Осиплость и изменение голоса (дисфония) нарастают по мере прогрессирования отека в подскладочном пространстве. Характерно появление инспираторного или 2-фазного стридора – стенотического дыхания, обусловленного затрудненным прохождением вдыхаемого воздуха через суженный просвет гортани. Вдох (либо вдох и выдох) удлинен и затруднен, дыхание становится шумным, отмечаются раздувание крыльев носа и последовательное включение дыхательной мускулатуры с стяжением уступчивых мест грудной клетки (надключичных и яремных ямок, эпигастральной области и межреберных промежутков). Объективно можно подтвердить сужение подскладочного отдела

гортани с помощью рентгенографии шеи в передне-задней и боковой проекциях (можно обнаружить «симптом шпиля» или «симптом пирамиды»). Основной повод для рентгенологического исследования – исключение других причин стридора при атипичном течении крупы.

Наличие густой мокроты в просвете дыхательных путей, отек и воспалительные изменения слизистой оболочки подскладочного пространства гортани, в т. ч. и в области голосовых складок, приводят к нарушению смыкания голосовых складок при фонации и усугубляют дисфонию. При нарастании стеноза гортани изменяется окраска кожных покровов, появляются бледность, периоральный цианоз, усиливающийся во время приступа кашля. В результате развивается гипоксемия, что сопровождается реакцией ЦНС (появляется вялость или возбуждение) [5].

Выделяют следующие степени стеноза, определяющие тяжесть крупы.

I степень клинически характеризуется легкой охрипlostью с сохранением голоса, периодическим «лающим» кашлем. При беспокойстве, физической нагрузке появляются признаки стеноза гортани (шумное, стридорозное дыхание). Компенсаторными усилиями организм поддерживает газовый состав крови на нормальном уровне. Продолжительность стеноза гортани I степени – от нескольких часов до 1–2 сут.

При **II степени** происходит усиление всех клинических симптомов ОСЛТ. Характерное стенотическое дыхание, которое хорошо слышно на расстоянии, отмечается в покое. Одышка инспираторного характера постоянная. Увеличивается работа дыхательной мускулатуры с втяжением уступчивых мест грудной клетки в покое, которое усиливается при напряжении. Ребенок периодически возбужден, беспокоен, сон нарушен. Кожные покровы бледные, появляются периоральный цианоз, нарастающий во время приступа кашля, тахикардия. За счет гипервентиляции легких газовый состав крови может быть в норме. Развиваются дыхательный ацидоз, гипоксемия при нагрузке. Явления стеноза гортани II степени могут сохраняться более продолжительное время (до 3–5 дней).

При **III степени** общее состояние тяжелое. Характеризуется признаками декомпенсации дыхания и недостаточности кровообращения, резким усилением работы дыхательной мускулатуры с развитием гипоксемии, гипоксии, гиперкапнии, снижается уровень окислительных процессов в тканях, развивается смешанный ацидоз. Выраженное беспокойство сменяется заторможенностью, сонливостью. Голос резко осипший, вплоть до афонии. Кашель, вначале грубый, громкий, по мере уменьшения просвета гортани становится тихим, поверхностным. Одышка постоянная, смешанного характера. По мере нарастания стеноза дыхание становится аритмичным, с неравномерной глубиной и парадоксальными экскурсиями грудной клетки и диафрагмы. Шумное, глубокое дыхание сменяется тихим, поверхностным. Сатурация кислорода – <92%. Аускультативно над легкими выслушиваются вначале грубые хрипы провод-

ного характера, затем равномерное ослабление дыхания. Тоны сердца приглушены, тахикардия, пульс парадоксальный (выпадение пульсовой волны на вдохе). Может регистрироваться артериальная гипотензия.

Для **IV степени** стеноза характерно крайне тяжелое состояние, развивается глубокая кома, могут быть судороги, температура тела падает до нормальных или субнормальных цифр. Дыхание частое, поверхностное или аритмичное с периодическими апноэ. Тоны сердца глухие, возникает брадикардия, а затем асистолия. Гипоксемия и гиперкапния достигают крайних значений, развивается глубокий комбинированный ацидоз. Кроме обструктивной дыхательной недостаточности тяжесть состояния определяется выраженностью токсикоза и наличием осложнений.

В отечественной и международной практике широко используется шкала Уэстли, которая позволяет дать унифицированную объективную оценку клинических симптомов и помогает в последующем мониторинговании (табл. 1). Суммарная балльная (от 0 до 17 баллов) оценка основных параметров позволяет определить тяжесть крупы: легкий – ≤2 балла, средняя тяжесть – от 3 до 7 баллов, тяжелый – ≥8 баллов. Подходы к назначению базисной терапии СЛТ также осуществляются в зависимости от балльной оценки тяжести [9].

Верификация диагноза крупы обычно не представляет сложностей и основывается преимущественно на сочетании симптомов ОРВИ и наличии характерной триады: дисфонии, «лающего» кашля, инспираторной одышки. При вовлечении трахеи и бронхов возможно развитие обструкции нижних дыхательных путей. В этом случае одышка будет иметь инспираторно-экспираторный характер. Основные диагностические мероприятия включают сбор анамнеза и жалоб, в т. ч. сведений о вакцинации (АКДС), общий осмотр ребенка, термометрию, измерение частоты дыхания, аускультацию легких, измерение АД, данных пульсоксиметрии. Круп – это клинический диагноз, который при типичном течении не требует рентгенологического подтверждения. По показаниям возможно проведение общего анализа периферической крови (число лейкоцитов обычно в пределах нормы, могут отмечаться лимфоцитоз или лейкопения), исследования газов крови [5].

Консультация ЛОР-врача и проведение фиброэндоскопии необходимы в случаях дифференциальной диагностики крупы с другими заболеваниями, протекающими с обструкцией верхних дыхательных путей и имеющими сходную клиническую картину (заглоточный абсцесс, эпиглоттит). При заглоточном абсцессе возможно развитие симптомов острого стридора в течение 1–3 дней. Отличия от крупы: выраженная интоксикация, наличие слюнотечения, отсутствие кашля и охриплости, характерно вынужденное положение головы (запрокинута назад и в большую сторону), возможен тризм жевательной мускулатуры. При фарингоскопии выявляются отек и асимметричное выпячивание задней стенки глотки. Эпиглоттит – острое воспаление надскладочного отдела гортани, преимущественно обусловленное гемофильной палочкой (реже стрепто-

Таблица 1. Шкала Уэстли (в баллах), 2013 г.

Признаки	Баллы					
	0	1	2	3	4	5
Втяжение уступчивых мест грудной клетки	Нет	Легкое	Умеренное	Выраженное	–	–
Стридор	Нет	При беспокойстве	В покое	–	–	–
Цианоз	Нет	–	–	–	При беспокойстве	В покое
Сознание	Ясное	–	–	–	–	Дезориентация
Дыхание	Нормальное	Затруднено	Значительно затруднено	–	–	–

кокковой, стафилококковой), которое сопровождается выраженными симптомами обструкции верхних дыхательных путей. В пользу эпиглоттита свидетельствуют быстрое, в течение нескольких часов прогрессирование симптомов стенозирования дыхательных путей на фоне выраженной дисфагии (ребенку трудно глотать даже слюну), бурно нарастающая интоксикация с лихорадкой, тахикардией, беспокойством или спутанностью сознания. В отличие от крупа интоксикация более выраженная, отмечаются воспалительный сдвиг в гемограмме, «сдавленный» голос, слюнотечение. При ларингоскопии можно увидеть отек и утолщение надгортанника, гиперемию его краев. При рентгенографии шеи в боковой проекции выявляется увеличение надгортанника – «симптом большого пальца» [7].

В ряде случаев проводится вирусологическая диагностика (при атипичной картине крупа, смешанном характере дыхательных нарушений, наличии сопутствующих катаральных изменений в легких). При подозрении на дифтерийный круп (ребенок из очага дифтерии; сочетание стеноза гортани с ангиной и отеком подкожной клетчатки шеи) необходимы бактериоскопия мазков и бактериологическое исследование на наличие возбудителя дифтерии – бациллы Леффлера.

Оценка степени стеноза гортани обуславливает медицинскую тактику и объем вмешательства, оказываемого ребенку (табл. 2). Объем медицинской помощи больному зависит также от этапа оказания помощи. Лечебные мероприятия при крупе направлены на как можно более быстрое восстановление дыхательной функции и улучшение состояния больного, предупреждение прогрессирования стеноза гортани, обструктивного трахеобронхита и летального исхода.

При обращении родителей за медицинской помощью в поликлинику (вызов врача на дом) врач уточняет давность появления симптомов ОРВИ, осиплости, затрудненного дыхания, беспокоейства или вялости ребенка, оценивает степень стеноза с помощью балльной оценки симптомов по шкале Уэстли. При наличии показаний к госпитализации вызывается бригада неотложной медицинской помощи и решается вопрос о госпитализации ребенка. **Показания к госпитализации:**

- II и последующие степени крупа;
- возраст до 1 года независимо от степени стеноза;
- отсутствие эффекта от проводимой терапии;

– невозможность обеспечить наблюдение и лечение ребенка на дому [1, 6].

Патогенетически обоснованно использование глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительный эффект, уменьшающих отек гортани и экссудацию, снижающих проницаемость капилляров. Первая линия терапии крупа – ингаляции через небулайзер суспензии будесонида в дозе 2 мг однократно или 1 мг дважды с интервалом в 30 мин [2].

Будесонид суспензия – глюкокортикостероид с возможным однократным назначением в сутки, демонстрирует быстрый клинический эффект и улучшение функциональных показателей уже в течение 15–30 мин с максимальным улучшением через 3–6 ч. Эффект будесонида обусловлен быстрым поступлением кортикостероида непосредственно в дыхательные пути, его высокой местной противовоспалительной активностью, в т. ч. выраженным сосудосуживающим эффектом. Для доставки будесонида следует использовать струйные или мембранные небулайзеры.

Преимущества небулайзерной терапии у детей:

- обеспечение более надежной доставки препарата в дыхательные пути вне зависимости от активности вдоха ребенка;
- простая техника ингаляции;
- возможности доставки большей дозы препарата;
- получение эффекта за более короткий промежуток времени.

У детей раннего возраста при проведении небулайзации необходимо использовать маску соответствующего размера [2, 3, 6].

При неэффективности ингаляционной терапии показано назначение системных глюкокортикостероидов парентерально: дексаметазона 0,3–0,6 мг/кг, преднизолон 2–5 мг/кг. Лечебный эффект от введения стероидов наступает спустя 15–45 мин. Действие кортикостероидов длится 4–8 ч. При возобновлении симптомов необходимо повторное введение в той же дозе. Терапия глюкокортикостероидами может проводиться в течение нескольких дней. При улучшении состояния дозу кортикостероидов снижают [10].

При крупе II–III степени бригадой скорой медицинской помощи может быть использован эпинефрин 0,1% – 0,1–0,2 мг/кг (не более 5 мг!), разведенный в 3 мл физиологического раствора, ингаляционно через небулайзер

Таблица 2. Алгоритм оказания медицинской помощи детям с ОСЛТ в зависимости от степени стеноза

I степень - <2 баллов	II степень - 3-7 баллов	III степень - >8 баллов
<ul style="list-style-type: none"> • Эмоциональный и психический покой • Доступ свежего воздуха • Комфортное для ребенка положение тела • Отвлекающие процедуры – увлажненный воздух • По показаниям – жаропонижающая терапия • Контроль ЧД, ЧСС, пульсоксиметрия 	<ul style="list-style-type: none"> • Вызов бригады СМП, экстренная госпитализация • Будесонид: стартовая доза – 2 мг ингаляционно через небулайзер или 1 мг дважды через 30 мин до купирования стеноза гортани; при стабилизации состояния – 0,5 мг каждые 12 ч • Дексаметазон 0,6 мг/кг или преднизолон 2–5 мг/кг в/м 	<ul style="list-style-type: none"> • Госпитализация в ПИТ или ОРИТ • При пульсоксиметрии <92% – увлажненный кислород • Дексаметазон 0,6 мг/кг или преднизолон 2–5 мг/кг в/м • Будесонид 2 мг однократно или по 1 мг через 1 мин – до купирования стеноза гортани; при стабилизации состояния – 0,5 мг каждые 12 ч • Переоценка симптомов через 20 мин • По показаниям – интубация/трахеостомия
<p>При отсутствии эффекта от ингаляций:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дексаметазон 0,15–0,6 мг/кг в/м или преднизолон 2–5 мг/кг в/м • Госпитализация 	<p>При отсутствии эффекта и/или снижения SatO₂</p> <p><92% – перевод в ПИТ или ОРИТ</p>	
<p>ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; СМП – скорая медицинская помощь; ПИТ – палата интенсивной терапии; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии</p>		

[1, 8, 11]. Седативные средства назначать не рекомендуется, т. к. их применение затрудняет объективную оценку состояния больного и тяжести стеноза, а значит, не позволяет определить адекватную терапию. В связи с этим повышается риск неблагоприятного течения болезни.

Показаниями к назначению антибактериальной терапии при ОСЛТ являются: клинико-лабораторные признаки бактериальных осложнений или сопутствующих состояний. При клинических симптомах обструкции нижних дыхательных путей показаны ингаляции через небулайзер растворов бронхолитических препаратов (фенотерол + ипратропия бромид, салбутамол) [2, 6]. У детей с atopией оправданно включение в комплексную терапию стеноза гортани I–II степени антигистаминных препаратов 2-го поколения. После ликвидации острых проявлений стеноза гортани с целью разжижения и удаления мокроты из дыхательных путей при сохраняющемся кашле назначают бронхолитические препараты совместно с мукоактивными средствами внутрь или в ингаляциях (амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин) или комбинированные препараты (салбутамол + бромгексин + гвайфенезин).

Отвлекающая терапия (паровые ингаляции и другие методы) может быть использована на догоспитальном этапе, когда нет возможности назначить более эффективные лечебные мероприятия. Однако эффективность этих методов не была подтверждена в клинических исследованиях. Успешное лечение детей с СЛТ предполагает раннюю госпитализацию со своевременной и полноценной этиопатогенетической терапией.

Клинические рекомендации рассмотрены и одобрены на:

- общей конференции Межрегиональной общественной организации «Российское респираторное общество» (Казань, 2013);

- III Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине (МОО «Педиатрическое респираторное общество») (Коломна, 2014);
- правлении Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2014);
- III Петербургском международном форуме оториноларингологов России (Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов) (Санкт-Петербург, 2014).

Литература

1. Блохин Б.М. Принципы оказания неотложной и скорой догоспитальной помощи детям и подросткам: Педиатрия. Национальное руководство / под ред. А.А. Баранова. М., 2009.
2. Геппе Н.А. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: Практическое руководство для врачей. М., 2000. 82 с.
3. Зайцева О.В. Синдром крупа при ОРВИ: современные аспекты терапии // Медицина неотложных состояний. 2006. № 5 (6).
4. Комплексный подход к лечению и профилактике острых респираторных инфекций у детей: Практическое руководство для врачей / под ред. проф. Н.А. Геппе, проф. А.Б. Малахова. М., 2012. 47 с.
5. Савенкова М.С., Богомильский М.Р., Фомина В.Л. и др. Круп у детей. Методические рекомендации. М.: МЗ РФ, 2009.
6. Царькова С.А. Принципы неотложной терапии крупа у детей на догоспитальном и госпитальном этапах. / С.А. Царькова, Ф.Д. Ваисов, М.Г. Старикова // Здоровоохранение Урала. 2002. № 2. С. 19–25.
7. Bjornson C.L., Johnson D.W. Croup // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 329–339.
8. Johnson D. Croup // *Clin Evid (Online)*. 2009 Mar 10. doi:pii: 0321.
9. Pitluk J.D., Uman H., Safranek S. What's best for croup? // *J Fam Pract*. 2011. – Vol. 60. P. 680–681.
10. Russell K., Wiebe N., Saenz A., Segura M., Johnson D., Hartling L., Klassen P. Glucocorticoids for croup // *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2004. Vol. (1). CD001955.
11. Wyatt J. et al. *Oxford Handbook of Emergency Medicine*. Oxford University Press. Fourth edition published, 2012.



«Санofi» запускает глобальную педиатрическую инициативу «Здоровые дети, счастливые дети» в России

Москва, 26 мая 2014 г.

«Санofi Россия» объявила о запуске педиатрической инициативы «Здоровые дети, счастливые дети». Ежегодно в России рождается около 2 млн детей, которые с первого дня жизни нуждаются в заботе и охране здоровья. Инициатива «Санofi» является ответом на потребности детей и людей, которые о них заботятся: родителей, педиатров, детских специалистов и фармацевтов.

«Сегодня детское здоровье является национальным приоритетом. Есть много вопросов, связанных с профилактикой, ранним выявлением и лечением детских болезней, реабилитацией детей, информированностью родителей. Для решения этих вопросов нужно активно объединять усилия государства, профессионального сообщества, социально ответственного бизнеса и общества», – отметила д. м. н., проф., чл.-корр. РАН, заместитель директора ФГБУ «Научный

центр здоровья детей», заместитель председателя исполкома Союза педиатров России Л.С. Намазова-Баранова.

Педиатрическая инициатива «Санofi» «Здоровые дети, счастливые дети» предполагает комплексные решения в области детского здоровья, такие как образовательные проекты для педиатров и детских специалистов, просветительские программы для родителей, а также социальные мероприятия, направленные на укрепление детского здоровья, адаптацию и социализацию детей с хроническими заболеваниями.

«Санofi» имеет уникальный портфель препаратов для применения в педиатрии: от вакцин и лекарственных средств для лечения аллергии, простуды, желудочно-кишечных заболеваний до инновационных препаратов, направленных на лечение диабета, онкологических заболеваний,

эпилепсии, редких заболеваний. Именно поэтому «Санofi» реализует инициативу «Здоровые дети, счастливые дети», целью которой является помощь детским врачам, родителям и детям на любом этапе: от профилактики до лечения заболеваний любой степени тяжести.

В рамках педиатрической инициативы «Санofi» будет участвовать в создании современных образовательных ресурсов для детских специалистов и родителей, в разработке современных мобильных приложений, электронных и печатных материалов, которые помогут и родителям, и врачам получать достоверную информацию обо всем, что связано с профилактикой и лечением детских заболеваний. Цель инициативы – это прежде всего помощь детям, чтобы они были здоровы и счастливы», – пояснила директор по коммуникациям «Санofi Евразия» В. Еремина.

Медикаментозная терапия в лечении эндометриоза

Профессор А.А. Попов, к.м.н. Б.А. Слободянюк, к.м.н. Т.Н. Мананникова, к.м.н. А.А. Федоров, Т.З. Чантурия

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Эндометриоз – это эстрогензависимое доброкачественное заболевание, при котором эндометриальная строма и железы, часто с фиброзным компонентом, расположены за пределами матки. Существуют 3 основные формы эндометриоза: поверхностный перитонеальный эндометриоз, глубокий инфильтративный эндометриоз, при котором глубина инвазии превышает 5 мм, и эндометриоидные кисты (эндометриомы). Эндометриоз – заболевание, которое негативно влияет на качество жизни женщин репродуктивного возраста за счет болевого синдрома и бесплодия, встречающегося в 50% случаев [1]. Частота встречаемости точно не установлена, в основном из-за отсутствия специфических симптомов, а также вследствие того, что только лапароскопия с гистологической верификацией является самым надежным диагностическим тестом. Популяционные исследования приводят цифру около 1,5% встречаемости и 6–15% пациентов в гинекологических стационарах [2].

Несмотря на то, что эндометриоз был описан еще в XIX в., полностью причины его появления и распространения не изучены. Также многие вопросы относительно методов лечения остаются далекими от решения. В связи с хроническим и часто рецидивирующим характером течения заболевания Комитет врачебной практики Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) заключил следующее: «эндометриоз должен рассматриваться как хроническое заболевание, требующее пожизненного плана ведения, приоритетом которого является медикаментозное лечение и профилактика повторных хирургических процедур» [3].

План лечения должен быть индивидуальным в зависимости от симптомов эндометриоза, распространенности патологического процесса, желая иметь детей, возраста, опыта хирурга, побочных эффектов препаратов и хирургического лечения и т. д. Возможные методы лечения следующие:

- симптоматическое лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП);
- гормональное лечение (комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в циклическом или пролонгированном режиме, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (ГнРГ), даназол, ингибиторы ароматазы);
- хирургическое лечение, которое разделяют на консервативное (органосохраняющее), т. е. с сохранением матки и ткани яичников, и радикальное: с удалением матки и, возможно, яичников;
- комплексное лечение: сочетание медикаментозного лечения до и/или после хирургии.

Лапароскопия, бесспорно, является «золотым стандартом» в диагностике и лечении эндометриоза, позволяет коагулировать или иссекать гетеротопии и спайки, и таким образом если не предотвратить, то, как минимум, значительно отсрочить рецидив болезни. Также полное удаление очагов позволяет снизить расходы и побочные

реакции медикаментозной терапии. В то же время нередко интраоперационные осложнения, связанные с повреждением нижних отделов кишечника и мочевого тракта, инфекционные осложнения и формирование послеоперационных спаек, иногда более выраженных, чем до операции. Преимущества и недостатки медикаментозной терапии приведены в таблице 1.

НПВП часто применяются женщинами для купирования болевого синдрома, однако клинические исследования крайне скудны. Главным сдерживающим фактором длительного использования НПВП являются побочные эффекты, такие как язва желудка и ановуляторный эффект при применении в середине менструального цикла [4, 5].

Наиболее часто в клинической практике для лечения эндометриоза используются агонисты ГнРГ, даназол и некоторые прогестины. Эти препараты и КОК имеют общее воздействие на эндометриоз. По сравнению с эутопическим эндометрием эндометрий в имплантатах синтезирует больше простагландинов, эстрогенов и провоспалительных цитокинов, это приводит к пролиферации и инфильтративному росту, обуславливая боль. Более того, повышенная активность ароматазы потенцирует синтез циклооксигеназы 2-го типа и выработки простагландина E2, который усиливает синтез эстрогенов. Таким образом, любой препарат, снижающий синтез эстрогенов в яичниках, негативно влияет на этот патогенетический механизм и снижает эндометриоз-ассоциированную боль.

КОК широко применяются для лечения симптомов эндометриоза, однако, судя по данным исследований, эффект незначительный. P. Verchellini et al. полагают, что действие препаратов заключается в подавлении имплантации гетеротопий, но имеется и протективный эффект против их некроза [6]. В состав большинства КОК входит этинилэстрадиол, значительно более активный, чем эстрадиол. В настоящее время высказываются опасения, что этинилэстрадиол может поддерживать локальную гипер-

Таблица 1. Лекарственная терапия болевого синдрома при эндометриозе

Преимущества
Отсутствие хирургических осложнений
Отсутствие риска формирования послеоперационных спаек
Воздействие на гетеротопии, невидимые при хирургической процедуре
Недостатки
Побочные эффекты препаратов
Высокий риск рецидива после отмены
Отсутствие эффекта на существующие спайки
Отсутствие эффекта на эндометриоидные кисты
Происходит подавление овуляции, что предотвращает наступление беременности
Не влияет на бесплодие



Korga эндометриоз — больной вопрос

Визанна – первая линия терапии эндометриоза¹

- Сопоставимая с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона эффективность в купировании боли и сокращении очагов эндометриоза^{2,3}
- Меньшее число серьезных побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенией^{4,5}
- Благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного использования⁵



ВИЗАННА (VISANNE). Лекарственная форма: Таблетки. Каждая таблетка содержит диеногест микронизированный 2,000 мг. Показания к применению: Лечение эндометриоза. Противопоказания: Острый тромбоз, венозные тромбозы в настоящее время; заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе рак молочной железы; кровотечения из влагалища неясного генеза; холестатическая желтуха беременных в анамнезе; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у подростков не установлены). Применение с осторожностью: Депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы в

анамнезе. Способ применения и дозы: Для приема внутрь по 1 таблетке в день, с небольшим количеством воды. Препарат Визанна назначается на 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии принимается врачом в зависимости от клинической картины. Побочное действие: Побочные эффекты возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения), головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне. При приеме препарата Визанна встречались также увеличение массы тела, мигрень, нарушение сна (включая бессонницу), нервозность, потеря либидо, изменение настроения, тошнота, боли в области живота, метеоризм, ощущение распирания живота, рвота, алопеция, боли в спине, киста яичников, приливы жара, аменорея, астеническое состояние, раздражительность. Регистрационный номер: ЛП-000455. Актуальная версия инструкции от 08.02.2013. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Ссылки: 1. JGCM, N32, V 7, 2010, Supplement | 2. T. Strowitzki et al. Human Reproduction, Vol.25, No.3 pp. 633-641, 2010 | 3. M. Cosson, D. Querleu, J. Donnez Fertil Steril, VOL. 77, NO. 4, APRIL 2002 | 4. T. Harada, et al., Fertil Steril 2009;91:675-81 | 5. Seitz C et al., Fertility and Sterility 92 (3): S107 ABSTR P-66 (2009); 2009.

ЗАО «БАЙЕР». 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202

Визанна

эстрогению в гетеротопиях, таким образом «подстегивая» эндометрий. Хотя КОК не входят в протоколы лечения эндометриоза во многих странах, тем не менее, их используют долгое время при необходимости в контрацепции у таких больных. Главная проблема – прорывные кровотечения, которые могут прекратиться при отмене препарата, и через несколько дней можно возобновить лечение. Также КОК не имеют зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза, хотя и указаны во многих национальных руководствах и стандартах лечения.

Возможно применение непероральных эстроген-прогестероновых контрацептивов, однако этот вопрос изучен недостаточно.

Даназол – это андрогенный стероидный препарат, достаточно эффективный при лечении эндометриоза. По данным исследований, более 80% пациенток отмечают исчезновение или значительное ослабление боли [7–9], но его применение ограничено частыми побочными эффектами: влиянием на липидный профиль, прибавкой массы тела, отечностью, усилением секреции сальных желез и акне, сухостью во влагалище, приливами, гирсутизмом, гепатотоксичностью и атрофией молочных желез.

Пероральные, парентеральные, внутриматочные контрацептивы или прогестины в виде имплантатов используются в течение десятилетий с различной доказательной базой. Однако для достижения терапевтического эффекта зачастую необходимо переходить на более высокие дозировки по сравнению с другими показаниями для их применения, что, конечно, увеличивает частоту побочных реакций (прибавка массы тела, андрогенные эффекты и сердечно-сосудистые осложнения) [7, 10].

Отдельного внимания заслуживает препарат **диеногест (Визанна, Bayer, Германия)**, который рекомендован в качестве монотерапии эндометриоза в Европе, Японии и др. Он представляет собой синтетический пероральный прогестин с выраженным прогестагенным и умеренным антигонадотропным эффектами, но без андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. Механизм действия на эндометриозные гетеротопии многофакторный. Диеногест снижает секрецию гонадотропинов, что приводит к значительному снижению синтеза эстрадиола. При продолжительном применении вызывает гипозэстрогению, повышение уровня прогестерона, что приводит к децидуализации, а затем атрофии эндометриальной ткани [11]. В эксперименте на животных также показано, что диеногест вызывает апоптоз гранулезных клеток яичников [12]. В исследованиях на животных показано следующее влияние диеногеста: подавление пролиферации, ангиогенеза и противовоспалительный эффект диеногеста [13, 14].

Рандомизированное клиническое исследование показало, что перорально принимаемый диеногест более эффективен по сравнению с плацебо, уменьшая боль при подтвержденном эндометриозе [15]. В исследованиях, сравнивающих прием диеногеста длительностью 16 и 24 нед. вместе с агонистами ГнРГ у пациентов с эндометриозом, и прием агонистов ГнРГ, получены сопоставимые результаты по уменьшению боли по баллам и по классификации эндометриоза rAFS при повторной лапароскопии [16]. Другое рандомизированное исследование, сравнивающее агонисты ГнРГ и диеногест, предлагают последний как сопоставимый по эффективности, но более безопасный и лучше переносимый, что связано с меньшей гипозэстрогенией, меньшими изменениями минеральной плотности костной ткани и маркеров костной резорбции [17].

Общеизвестно, что самые эффективные методы снижения продукции эстрогенов – это двухсторонняя овариэктомия и применение агонистов ГнРГ. По понятным

причинам удаление яичников в репродуктивном возрасте выполняется крайне редко. Однако частое и длительное применение агонистов ГнРГ ограничено в связи с высокой ценой и побочными эффектами, обусловленными гипозэстрогенией (аменорея, вазомоторные симптомы (80%), нарушение сна, приливы, урогенитальная атрофия (30%), головные боли (30%) и снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ); доказано, что применение ГнРГ увеличивает риск переломов спустя годы после приема препаратов. В 48-недельном рандомизированном исследовании показано, что при лечении агонистами ГнРГ в длительном режиме в сочетании с другими препаратами (add-back-терапия) качество жизни и эффективность сопоставимы с таковыми при применении КОК в непрерывном режиме [18].

Для выяснения оптимального длительного режима add-back-терапии проведено одно большое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование.

Распределены на 4 группы:

1. Агонисты ГнРГ в дозе 3,75 мг в/м каждые 4 нед.
2. Агонисты ГнРГ и прогестин (норэтиндрона ацетат 5 мг 1 р./сут).
3. Агонисты ГнРГ и малые дозы конъюгированного эстрогена 0,625 мг и прогестин (норэтиндрона ацетат 5 мг 1 р./сут).
4. Агонисты ГнРГ и конъюгированный эстроген в высокой дозе (1,25 мг 1 р./сут) и прогестин (норэтиндрона ацетат 5 мг 1 р./сут).

Всем пациенткам назначался кальций 1000 мг/сут на весь срок лечения [19]. В результате данного исследования выяснилось, что женщины без add-back-терапии или с прогестином с добавлением 0,625 мг эстрогена или без него имели одинаковые показатели снижения тазовой боли. Добавление низких доз эстрогенов было более эффективно, чем высоких (1,25 мг). В группе с высокой дозой эстрогенов пациентки чаще прекращали лечение из-за боли, вероятно, в связи с тем, что это достаточная доза для поддержания роста и функционирования гетеротопий, что подтверждается и другими исследованиями [20]. МПКТ значимо снижается только в группе без add-back-терапии, в остальных группах различий в минеральной плотности костной ткани до и после лечения выявлено не было. Вазомоторные симптомы были значительно снижены во всех группах с add-back-терапией. При отслеживании этих пациентов через 12 и 24 мес. после окончания лечения во всех группах симптомы были менее выраженные, чем через 8 мес. после начала активной терапии [21]. В случае, когда невозможно проводить add-back-терапию стероидными препаратами, разработаны схемы снижения доз агонистов ГнРГ или увеличения интервала приема.

Следует отметить, что на момент написания статьи препарат диеногест еще не зарегистрирован в США, что связано с правилами регистрации в стране. Первой линией терапии являются агонисты ГнРГ и прогестины (уровень доказательности IA). При непереносимости побочных эффектов применения высоких доз некоторых прогестинов предполагается использовать агонисты ГнРГ и низкие дозы эстрогенов и прогестина (уровень доказательности IIА).

Конечно, оптимальный режим add-back-терапии еще предстоит выяснить, более того, нет сравнительных исследований препарата диеногест с агонистами ГнРГ в сочетании с поддерживающей терапией. Однако, возможно, в будущем в схемах лечения эндометриоза будет сочетание диеногеста и агонистов ГнРГ или их последовательное применение. В пользу этого говорит одно нерандомизированное исследование из Японии, сравниваю-

щее применение диеногеста в дозе 2 мг/сут 12 мес. с последовательным лечением агонистами ГнРГ 4–6 мес., после чего назначался диеногест 1 мг/сут [22]. Были получены обнадеживающие результаты; авторы заключают, что длительное применение диеногеста у женщин после лечения агонистами ГнРГ является обоснованным.

Необходимо признать, что в выборе терапии немаловажным фактором является стоимость, т. к. все расходы фактически ложатся на плечи женщины. Любая длительная схема, включающая в себя агонисты ГнРГ, очень затратна и должна быть обоснована с позиции эффективности и безопасности. В этом плане выгодно отличается диеногест, побочные эффекты которого предсказуемы. Однако выраженный клинический эффект не позволяет пациенткам отказываться от лечения в подавляющем большинстве случаев. Тем не менее необходимы более масштабные исследования, направленные на оценку экономической целесообразности применения диеногеста.

Применение ингибиторов ароматазы – это новый многообещающий метод лечения эндометриоза. Эти препараты снижают локальный синтез эстрогенов в эндометриодных гетеротопиях, к тому же ингибируют образование эстрогенов в яичниках, головном мозге и жировой ткани [23]. В эндометриодных очагах простагландин E2 стимулирует гиперпродукцию ароматазы, что приводит к локальному синтезу эстрогенов из андрогенов. Эстрогены в свою очередь увеличивают синтез простагландина E2, обеспечивая положительную обратную связь. В нескольких описательных работах и одном рандомизированном исследовании ингибиторы ароматазы использовались для лечения тяжелых форм эндометриоза [24–31]. При систематическом обзоре этих исследований выяснилось, что ингибиторы ароматазы статистически значимо более выражено снижают боль в сравнении с агонистами ГнРГ [32]. Важно знать, что ингибиторы ароматазы вызывают значительную потерю костной плотности при длительном применении и не могут назначаться в виде монотерапии у пременопаузальных женщин, т. к. вызывают мультифолликулярные изменения в яичниках за счет стимуляции ФСГ. В этом случае целесообразно сочетание с агонистами ГнРГ или эстроген-прогестинными контрацептивами [28].

Еще одним перспективным направлением в лечении эндометриоза является попытка минимизировать воспалительный компонент в гетеротопиях. Важная роль в генезе симптомов эндометриоза отводится провоспалительным цитокинам и активации оксидативного стресса, при этом происходит активация внутриядерного воспалительного медиатора NF- κ B (ядерный фактор каппа-энхансер легких цепей активированных В-клеток), который может поддерживать воспалительный ответ и стимулировать ангиогенез. Однако систематические обзоры не доказали целесообразность применения антагонистов TNF- α [33] или пентоксифиллина [34] для лечения симптомного эндометриоза.

В качестве заключения хочется отметить общую мысль, проходящую через многие обзорные статьи. В частности, в статье P. Vercellini из Миланского университета с символическим названием «В ожидании Годо» [35] авторы достаточно скептически и пессимистично относятся к современным фармакологическим методам лечения эндометриоза. Делается вывод о том, что многие женщины за свою жизнь, несмотря на применение современных и дорогостоящих препаратов, не избежат повторных операций, таким образом, «должны ли мы все еще ждать Годо?»

Литература

- Holoch K.J., Lessey B.A. Endometriosis and infertility // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 53(2). P. 429–438.
- Ballard K.D., Seaman H.E., de Vries C.S., Wright J.T. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study-part 1. // *BJOG.* 2008. Vol. 115. P. 1382–1391.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 90. S. 260.
- Kennedy S., Bergqvist A., Chapron C. et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20(10). P. 2698–2704.
- Allen C., Hopewell S., Prentice A., Gregory D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for pain in women with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 2:CD004753.
- Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: A systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17(2). P. 159–170.
- Telimaa S., Puolakka J., Rnberg L., Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis // *Gynecol. Endocrinol.* 1987. Vol. 1(1). P. 13–23.
- Barbieri R.L., Evans S., Kistner R.W. Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up // *Fertil. Steril.* 1982. Vol. 37. P. 737.
- Selak V., Farquhar C., Prentice A., Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. :CD000068.
- Muneyyirci-Delale O., Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis // *Int. J. Fertil. Womens Med.* 1998. Vol. 43(1). P. 24–27.
- Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile // *Steroids.* 2008. Vol. 73(2). P. 222–231.
- Sasagawa S., Shimizu Y., Nagaoka T. et al. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys // *J. Endocrinol. Invest.* 2008. Vol. 31(7). P. 636–641.
- Mueck A.O. What makes dienogest a unique progestogen for the treatment of endometriosis? // *Gynaecol. Forum.* 2010. Vol. 15(2). P. 18–23.
- Katayama H., Katayama T., Uematsu K. et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25(11). P. 2851–2858.
- Stowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12 week, randomized, doubleblind, placebocontrolled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010. Vol. 151. P. 193–198.
- McCormack P.L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis // *Drugs.* 2010. Vol. 70. P. 2073–2088.
- Stowitzki T., Marr J., Gerlinger C. et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24week, randomized, multicentre, openlabel trial // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. P. 633–641.
- Guzick D.S., Huang L.S., Broadman B.A. et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 1568.
- Hornstein M.D., Surrey E.S., Weisberg G.W., Casino L.A. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. Lupron Add-Back Study Group // *Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 91. P. 16.
- Hurst B.S., Gardner S.C., Tucker K.E. et al. Delayed oral estradiol combined with leuprolide increases endometriosis-related pain // *JSLs.* 2000. Vol. 4. P. 97.
- Surrey E.S., Hornstein M.D. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up // *Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 99. P. 709.
- Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Sugauma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* April 5, 2011.
- Attar E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? // *Fertil. Steril.* 2006. Vol. 85. P. 1307.
- Razzi S., Fava A., Sartini A. et al. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomized woman // *BJOG.* 2004. Vol. 111. P. 182.
- Takayama K., Zeitoun K., Gunby R.T. et al. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor // *Fertil. Steril.* 1998. Vol. 69. P. 709.
- Ailawadi R.K., Jobanputra S., Kataria M. et al. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 290.
- Shippin E.R., West W.J. Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. P. 1395.
- Amsterdam L.L., Gentry W., Jobanputra S. et al. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for Endometriosis // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. P. 300.
- Hefler L.A., Grimm C., van Trotsenburg M., Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 84. P. 1033.
- Fatemi H.M., Al-Turki H.A., Papanikolaou E.G. et al. Successful treatment of an aggressive recurrent post-menopausal endometriosis with an aromatase inhibitor // *Reprod. Biomed. Online.* 2005. Vol. 11. P. 455.
- Soysal S., Soysal M.E., Ozer S. et al. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 160.
- Nawathe A., Patwardhan S., Yates D. et al. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis // *BJOG.* 2008. Vol. 115. P. 818.
- Lu D., Song H., Shi G. Anti-TNF- treatment for pelvic pain associated with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013;3:CD008088.
- Lu D., Song H., Li Y. et al. Pentoxifylline for endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. Vol. 1:CD007677.
- Vercellini P., Giorgio Crosignani P., Somigliana E. et al. Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis // *Human Reprod. (Oxford, England)* 2011. Vol. 26(1). P. 3–13.

Коррекция витаминного статуса у беременных

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

К.м.н. А.А. Махова, профессор М.Л. Максимов

Результаты исследований свидетельствуют о широкой распространенности дефицита микронутриентов среди беременных женщин во всех регионах нашей страны, что связано с особенностями питания, климатическими условиями, а также повышенной потребностью в микронутриентах женского организма в периоды прегравидарной подготовки, беременности и кормления грудью [1].

Во время беременности изменяется объем распределения, интенсивность метаболизма и элиминации витаминов и микроэлементов. Увеличение объема внеклеточной жидкости, циркулирующей крови, почечного кровотока и клубочковой фильтрации, а также поступления витаминов и микроэлементов в организм плода и амниотическую жидкость приводят к снижению концентрации ряда витаминов и микроэлементов в организме матери. Изменяется также активность многих печеночных ферментов, участвующих в метаболизме витаминов и микроэлементов [2].

Недостаток витаминов (гиповитаминоз) и важнейших минералов в разные периоды беременности по-разному сказывается на организме матери и ее будущего ребенка. В первом триместре беременности дефицит витаминов и микроэлементов может приводить к аномальному развитию плода и даже его гибели. Во втором и третьем триместрах нехватка витаминов не вызывает явных аномалий внутриутробного развития, но часто приводит к нарушению формирования органов и систем организма у ребенка: сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, пищеварительной.

Во время беременности изменяется не только количество необходимых организму женщины микронутриентов,

но и их соотношение. Потребность в кальции увеличивается в 1,5 раза, в железе и фолиевой кислоте – в 2 раза, в то время как в цинке, йоде, витаминах В₆ и В₁₂ – на 17–33%. Клинические исследования, проведенные в ряде европейских стран, показали, что фолиевая кислота, кальций и железо являются важнейшими микронутриентами для женщин в период беременности и лактации [2, 3].

В таблице 1 для сравнения даны нормы потребления микронутриентов у беременных и небеременных женщин.

Фолиевая кислота

Фолиевая кислота и ее соли фолаты относятся к водорастворимым витаминам группы В и могут обозначаться как витамин В₉. Фолиевая кислота является синтетической более стабильной формой, однако практически не встречается в пищевых продуктах и как компонент внутренней среды организма человека, поскольку после всасывания превращается в метаболически активные фолаты. Однако часто используется в витаминных добавках и для обогащения продуктов питания [4].

Профилактика пороков развития плода

Частота диагностики дефектов нервной трубки (ДНТ) плода в России составляет около 0,5%; ежегодно погибают до 300 новорожденных с этим диагнозом, что составляет примерно 2% в структуре общей детской смертности [2].

Рост и развитие плода характеризуются повышенной клеточной продукцией. Адекватное поступление фолатов является критическим для синтеза ДНК и РНК.

ДНТ – врожденные пороки развития, иногда фатальные, характеризующиеся анемиецефалией или расщеплением позвоночника (spina bifida). Дефекты возникают между 21-м и 27-м днями гестации. Это период, когда многие женщины еще не знают о своей беременности [5]. Результаты рандомизированных исследований показали 60–100% сокращение случаев ДНТ при дополнительном потреблении женщинами фолиевой кислоты на фоне полноценного разнообразного питания на протяжении одного 1 мес. до и в течение 1 мес. после зачатия. В США рекомендуется употребление 600 мкг фолиевой кислоты ежедневно всем женщинам репродуктивного возраста для предотвращения ДНТ, кроме этого, с 1998 г. все зерновые продукты дополнительно обогащаются фолиевой кислотой, что привело к 26% снижению данных пороков развития плода.

В Канаде, где также проводится аналогичное США обогащение продуктов питания (1,5 мг и 1,4 мг фолиевой кислоты/кг зерна соответственно), сообщается о большем снижении частоты случаев ДНТ – до 50% [6]. Известным является факт, что чем ниже уровень фолатов в эритроцитах крови, тем выше риск рождения ребенка с пороком развития нервной трубки. Достаточный с точки зрения профилактики ДНТ уровень фолатов составляет >906 нмоль/л. В вопросе пренатальной профилактики ДНТ как наиболее статистически значимого осложнения фолатного дефицита современная российская ситуация ничем не уступает таковой в стра-

Таблица 1. Рекомендуемые нормы потребления микронутриентов [Минздрав, 1991]

Микронутриент	Небеременные	Беременные
Витамин С, мг	70–80	90–100
Витамин А, мг	0,8–1	1–1,2
Витамин Е, мг	8	10
Витамин D, мкг	2,5	12,5
Витамин В ₁ (тиамин), мг	1,1–1,5	1,5–1,9
Витамин В ₂ , мг	1,3–1,8	1,6–2,1
Витамин В ₆ (пиридоксин), мг	1,8	2,1
Витамин РР (никотиновая кислота), мг	14–20	16–22
Витамин В ₉ (фолиевая кислота), мкг	200	400
Витамин В ₁₂ (цианокобаламин), мкг	3	4
Кальций, мг	800	1200
Фосфор, мг	700	700
Йод, мкг	150	200
Железо, мг	15	30
Магний, мг	320	360
Медь, мг	1,5–3	1,5–3
Цинк, мг	12	15

нах Евросоюза. Эффективность первичной профилактики показала, что у пар, принимавших фолиевую кислоту до зачатия, частота ДНТ плода по итогам многолетних наблюдений снижается в 3 раза по сравнению с популяционной распространенностью данной группы пороков.

Фолиевая кислота напрямую участвует в формировании сосудистого русла плаценты. Нарушения ангиогенеза в этой области ассоциированы с патогенезом преэклампсии и фетоплацентарной недостаточности, в т. ч. с задержкой роста и антенатальной гибелью плода [5]. Адекватное потребление фолиевой кислоты способствует предотвращению возникновения других видов врожденных пороков, в т. ч. пороков сердца и недоразвития конечностей. Кроме того, низкий уровень потребления фолатов во время беременности ассоциируется с повышенной частотой преждевременных родов и низкой массой тела младенца при рождении. В последнее время считается, что повышенное содержание в крови гомоцистеина является индикатором функциональной фолатной недостаточности. Это состояние связывается с повышенным риском выкидыша и такими осложнениями беременности, как эклампсия и преждевременная отслойка плаценты [2].

Дефицит фолиевой кислоты приводит к реализации наиболее неблагоприятных звеньев патогенеза артериальной гипертензии у беременных – к тотальной ангиопатии, микротромбозам, нарастанию инсулинорезистентности.

Согласно данным, опубликованным в зарубежной литературе, фолатный дефицит и полиморфизм метилтетрагидрофолатредуктазы связаны с отслойкой или инфарктами плаценты, спонтанными абортми, привычным невынашиванием вследствие распространенных дефектов формирования и созревания элементов трофобласта и плацентарного сосудистого русла; преэклампсией.

В целом рандомизированные контролируемые исследования показали снижение от 60% до 100% случаев развития ДНТ при условии потребления женщиной фолиевой кислоты в дополнение к разнообразной диете в течение 1 мес. до и 1 мес. после зачатия. Расширенные данные свидетельствуют о том, что гомоцистеинснижающий эффект фолиевой кислоты играет важную роль в снижении риска ДНТ [6].

Таким образом, есть основания для продолжения дополнительного потребления фолиевой кислоты в течение всей беременности, в т. ч. и после закрытия нервной трубки, с целью профилактики других возможных осложнений.

Витамин В₁₂

Витамин В₁₂ играет большую роль в процессе овуляции, поэтому необходим для наступления беременности. Недостаток этого вещества может привести либо к отсутствию овуляции, либо к прекращению развития оплодотворенной яйцеклетки, что ведет к выкидышу на ранней стадии беременности. Есть данные, что терапия витамином В₁₂ во многих случаях увеличивает вероятность успешного зачатия. Женщины, которые испытывают нехватку витамина В₁₂, имеют повышенный риск бесплодия и повторяющихся выкидышей.

При бесплодии и повторяющихся выкидышах целесообразно провести тест на уровень витамина В₁₂ в организме женщины [2].

Дефицит витамина В₁₂ у грудных детей возникает при неправильном питании матери, а также в случае злоупотребления ее алкоголем. Также нехватку этого витамина ощущают дети, чьи матери придерживаются вегетарианской диеты.

Гомоцистеин может накапливаться в крови при недостатке фолиевой кислоты и/или витамина В₁₂. Снижение уровня витамина В₁₂ в крови и амниотической жидкости беременных женщин связывается с повышенным риском ДНТ. Предполагается, что адекватное потребление витамина В₁₂ в дополнение к фолиевой кислоте может сыграть значимую роль в профилактике ДНТ [7].

Биотин

Биотин – водорастворимый витамин, который, как правило, классифицируется как комплекс витаминов группы В. Исследования показали, что потребность в биотине возрастает во время беременности и что его пищевой статус во время беременности снижается [3]. В одном исследовании сообщалось, что экскреция биотина снизилась ниже нормального уровня на поздних сроках беременности у 6 из 13 женщин, что позволяет предположить существенное снижение пищевого статуса по биотину. Более половины беременных женщин имеют аномально высокие экскреции метаболитов (3-гидроксиизоэвалериановой кислоты), что отражает снижение активности биотинзависимых ферментов. Обследование 26 беременных женщин показало, что при дополнительном приеме биотина снизилась экскреция этого метаболита по сравнению с группой плацебо. Таким образом, ученые предполагают, что дефицит биотина во время беременности может быть достаточно распространенным состоянием [1].

В одном из исследований частота снижения активности пропионил-КоА карбоксилазы лимфоцитов (маркер дефицита биотина) во время беременности была более 75%. Хотя уровень истощения биотина недостаточно серьезен, чтобы вызвать диагностические признаки или клинические симптомы, такие наблюдения являются источником беспокойства, поскольку было показано, что субклинический дефицит биотина – причина врожденных дефектов у некоторых видов животных. В настоящее время, по разным оценкам, дефицит биотина развивается у не менее чем 1/3 женщин во время беременности [8]. Косвенные данные также свидетельствуют, что дефицит биотина может вызывать врожденные дефекты и у людей.

Потенциально возможный риск тератогенеза (неправильного развития эмбриона или плода) при дефиците биотина делает целесообразным обеспечение адекватного потребления биотина в течение всей беременности. Поскольку беременным женщинам рекомендуется потреблять дополнительное количество фолиевой кислоты до и во время беременности (см. фолиевая кислота) для предотвращения ДНТ, было бы удобно получать дополнительное количество биотина (не менее 30 мкг/сут) в виде поливитаминов, которые также содержат по меньшей мере 400 мкг фолиевой кислоты [9].

Витамин А

Жирорастворимый витамин А относится к группе ретиноидов. Витамин А в человеческом организме может существовать в форме спирта (ретинол), альдегида (ретиноаль) и кислоты (ретиноевая кислота); кроме того, известны эфиры этих соединений и их пространственные изомеры.

Для нормального развития беременности требуется достаточное количество витамина А, однако избыток ретинола во время беременности, как известно, вызывает врожденные дефекты. Никакого увеличения риска развития врожденных дефектов, вызванных витамином А, не наблюдается при употреблении данного микроэлемента в дозах ниже 3000 мкг/сут (10 000 МЕ/сут) [3]. Продукты питания, если только они не содержат нитра-

тов, не подавляют усвоение витамина А. Но при всасывании витамина А возникает другая сложность: для успешного усвоения этого микронутриента необходимо присутствие жиров, витамина Е и белков. При недостатке любого из данных компонентов всасывание витамина А сокращается, даже если пища обогащена им [2]. Согласно нормам суточного потребления витаминов, принятым в Российской Федерации, беременная женщина должна потреблять не более 1200–1400 мкг витамина А, что соответствует 3960–4620 МЕ.

Потребление витамина А в неоправданно высоких дозировках (более 10 000 МЕ/сут) для беременных опасно, т. к. это может привести к дефектам развития органов и тканей плода [10].

Витамин Е

Витамин Е участвует в процессах тканевого дыхания и метаболизме белков, жиров и углеводов. Также витамин Е – это антиоксидант, он защищает организм от вредного воздействия свободных радикалов. Недостаток витамина Е приводит к проблемам в организме и матери, и ребенка.

Результаты проведенных экспериментальных исследований продемонстрировали, что витамин Е является незаменимым для правильного развития плода у крыс. Состояния, связанные с нарушением поглощения витамина Е, приводят к эмбриональной летальности и у мышей. Однако нет достоверных данных, подтверждающих, что возможной причиной нарушения эмбриогенеза у людей является дефицит витамина Е, α -ТТР или апо-В [11].

Увеличение в крови α -токоферола во время беременности ассоциировано с увеличением концентрации липидов. Выявлено, что при патологическом течении беременности концентрация в крови α -токоферола ниже, чем при физиологической беременности соответствующего гестационного срока [1]. Хорошо известно, что не существует четкой связи между концентрацией витамина Е в крови матери и плода. Краткосрочный прием витамина Е беременными женщинами перед родами значительно повышает статус витамина Е только у матери. Считается, что витамин Е недостаточно эффективно проходит через плаценту в кровоток ребенка. Механизмы регуляции плацентарной передачи остаются окончательно неизученными, предполагается регулирующая роль α -ТТР по переносу α -токоферола через плацентарный барьер.

Также обсуждается роль оксидативного стресса в патогенезе преэклампсии и эклампсии. Предполагается, что витамины с антиоксидантным потенциалом могут иметь положительный терапевтический эффект при назначении беременным из групп риска [3]. Однако раннее назначение антиоксидантов, таких как витамины Е и С, для женщин с высоким риском развития преэклампсии может иметь клиническое значение. На основе доплеровского исследования маточных артерий Chappell et al. выявили у 283 женщин повышенный риск развития преэклампсии. В группе приема витаминов Е (263 мг/сут) и С (1000 мг/сут) риск развития преэклампсии был в 2 раза ниже, чем в группе плацебо. Интересно, что назначение витаминов было связано с улучшением функции эндотелия и меньшей степенью выраженности плацентарной дисфункции. Эти данные, наряду с уменьшением концентрации изопростанов у женщин, которые получали витаминный антиоксидантный комплекс, демонстрируют биохимическую основу улучшения клинического состояния пациенток.

В последнее время широко обсуждается роль витамина Е и в профилактике снижения сперматогенеза у мужчин, что связано с его антиоксидантным потенциалом

и способностью стабилизации мембран сперматозоидов. Предполагается, что витамин Е в комбинации с селеном необходим для нормального процесса сперматогенеза. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения [2].

Дефицит витамина Е у недоношенных детей сопровождается гемолитической анемией и вызывает нарушения зрения. Риск возникновения этих заболеваний у доношенных детей при дефиците витамина Е также достаточно велик [11].

Большинство специалистов рекомендуют беременным женщинам дополнительный прием витамина Е. Однако специалисты из Университетского медицинского центра Роттердама (Нидерланды) считают, что прием витамина Е во время беременности может стать причиной возникновения у малыша заболеваний сердечно-сосудистой системы. Было проведено обследование 276 женщин, у детей которых при рождении были обнаружены проблемы с сердцем, и 324 женщин, чьи дети появились на свет абсолютно здоровыми. Оказалось, что женщины, чьи дети родились с дефектами сердца, потребляли во время беременности большую дозу витамина Е. Исследование показало, что дети женщин, которые в течение первых 2-х мес. беременности принимали более 14,9 мг витамина Е в сутки, в 9 раз чаще появлялись на свет с врожденными органическими и функциональными нарушениями в работе сердца [1–3].

Витамин D

Витамин D (антирахитический витамин) – жирорастворимый микроэлемент, он необходим для поддержания нормального метаболизма кальция.

При дефиците витамина D увеличенная абсорбция Ca^{2+} становится недостаточной для удовлетворения потребности организма в кальции. При этом происходит повышение секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами, что приводит к мобилизации кальция из скелета для поддержания нормального уровня Ca^{2+} в сыворотке крови, – состояние, известное как вторичный гиперпаратиреоз. В течение многих лет в медицине общепризнанно, что тяжелый дефицит витамина D может иметь серьезные последствия для здоровья костей, однако последние исследования показывают, что роль витамина D более значительна [12]. У младенцев и детей при тяжелом дефиците витамина D развивается недостаточность минерализации костной ткани, при этом в наибольшей степени страдают быстрорастущие кости. Пластины роста (эпифизарные пластины) костей продолжают увеличиваться, но в отсутствие адекватной минерализации несущие конечности (руки и ноги) искривляются. У младенцев рахит может привести к задержке закрытия родничка в черепе и деформации грудной клетки в результате нагнетательного действия диафрагмы. В тяжелых случаях низкий уровень кальция в сыворотке (гипокальциемия) может вызывать судороги. Несмотря на обогащение продуктов питания витамином D, по всему миру сообщается о многочисленных случаях рахита [3].




С другой стороны, высокие дозы применяемого во время беременности витамина D, возможно, совместно с генетическими факторами, могут обуславливать тяжелую форму идиопатической гиперкальциемии у новорожденного. Прием больших доз витамина D во время беременности также может привести к возникновению надклапанного стеноза аорты у новорожденного [2].

Витамин В₆

Поскольку витамин В₆ не синтезируется в организме человека, он должен поступать с пищей. Пиридоксальфосфат играет жизненно важную роль в функционирова-



Единственный витаминно-минеральный комплекс для беременных с клинической доказательной базой¹

-  **Предупреждает возникновение врожденных пороков развития²**
-  **Помогает снизить частоту тошноты и головокружений при беременности³**
-  **Покрывает суточную потребность в витаминах и минералах в период беременности и лактации⁴**

¹ В. М. Студеникин. Витаминно-минеральные комплексы для беременных: основа формирования неврологического здоровья матери и ребенка. Лечащий врач №03 2009

² Применение поливитаминных комплексов, содержащих фолиевую кислоту, в период зачатия (A. Czeizel). Европейский журнал акушерства и гинекологии (1998).

³ Влияние приема поливитаминов/минералов в период зачатия на головокружение, тошноту и рвоту в первом триместре беременности (A. Czeizel, I. Dudas, G. Fritz and all / Arch.Gynecol. Obstet., 1992, 251,181-185).

⁴ Врожденные пороки развития как следствие дефицита витаминов: систематический анализ и практические выводы. Громова О. А. Акушерство и гинекология 2013

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

Краткая информация по медицинскому применению препарата Элевит® Пронаталь. Фармакологическое действие. Поливитамин с макро- и микроэлементами. Содержит 12 основных витаминов, 4 минерала и 3 микроэлемента. Количество витаминов соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин. Специально создан для обеспечения нормальной беременности с соблюдением оптимальных дозировок микроэлементов. В период перед беременностью и во время беременности препарат восполняет потребности в витаминах и микроэлементах, необходимых для нормального течения беременности. **Фармакокинетика.** Действие препарата Элевит® Пронаталь является совокупным действием его компонентов. **Показания к применению препарата ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ** — профилактика и лечение гиповитаминоза, авитаминоза, недостатка минеральных веществ и микроэлементов при беременности, после родов и в период грудного вскармливания. **Режим дозирования.** Женщинам до беременности, при беременности, после родов и в период грудного вскармливания рекомендуется принимать внутрь по 1 таблетке/сут после приема пищи, заливая небольшим количеством воды. **Курс приема препарата** - по рекомендации врача. **Побочное действие.** Возможны желудочно-кишечные нарушения (запор), которые не требуют отмены препарата; аллергические реакции. **Противопоказания к применению препарата ЭЛЕВИТ® ПРОНАТАЛЬ** — повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. Не рекомендуется длительно использовать при гипервитаминозе витамина А и/или D, гиперкальциемии, гиперкальциурии, мочекаменной болезни, нарушениях усвояемости железа. **Способы указания.** В случае необходимости приема других лекарственных препаратов в сочетании с Элевит® Пронаталь, между приемами следует соблюдать интервал около 2 ч. Возможно окрашивание мочи в желтый цвет, что обусловлено наличием в препарате рибофлавина. **Передозировка.** Вероятность передозировки витаминов и минералов, содержащихся в препарате в рекомендованной дозе, отсутствует. **Условия отпуска из аптек.** Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска. **Условия и сроки хранения** — препарат следует хранить в защищенном от влаги, недоступном для детей месте при температуре не выше 25° С. Срок годности - 2 года.

нии около 100 ферментов, которые катализируют необходимые химические реакции в организме человека [1].

Токсикозы беременных (тошнота и рвота во время беременности)

Витамин В₆ с 1940 г. использовался для лечения тошноты во время беременности. Данный микроэлемент был включен в состав Bendectin – лекарства, которое было создано для лечения утренней тошноты, а затем отозвано с рынка в связи с недоказанными опасениями, что оно повышает риск врожденных дефектов у плода [13].

Результаты 2-х двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых изучали прием 25 мг пиридоксина каждые 8 ч в течение 3-х дней или 10 мг пиридоксина каждые 8 ч в течение 5 дней [14], показывают, что витамин В₆ может оказывать лечебное действие в отношении утренней тошноты. Каждое исследование показало небольшое, но заметное снижение случаев тошноты или рвоты у беременных женщин. Систематический обзор [Jewell D. et al.] плацебо-контролируемых исследований по изучению влияния витамина В₆ на симптомы тошноты на ранних сроках беременности выявил некоторую терапевтическую эффективность назначения данного витамина [3]. Тем не менее следует отметить, что симптомы тошноты часто проходят без лечения, что делает затруднительным проведение хорошо контролируемых исследований.

Рибофлавин

В организме человека рибофлавин является неотъемлемым компонентом коферментов: флавинадениндинуклеотида (ФАД) и флавиномононуклеотида (ФМН). Коферменты, полученные из рибофлавина, называются флавокоэнзимы, а ферменты, которые используют флавокоэнзимы, – флавопротеины [1].

Преэклампсия характеризуется наличием повышенного АД, белка в моче и отеками во время беременности. У 5% женщин преэклампсия может прогрессировать до эклампсии, что является одной из основных причин материнской смертности.

Исследование, проведенное у 154 беременных женщин с повышенным риском развития преэклампсии, обнаружило, что женщины с недостаточностью рибофлавина имели в 4,7 раза больше шансов развития преэклампсии, чем те, у кого был адекватный пищевой статус по рибофлавинову.

Причины преэклампсии/эклампсии до конца не изучены. Однако предполагается, что в основе лежит снижение внутриклеточного уровня флавокоэнзимов, которое может привести к митохондриальной дисфункции, увеличению окислительного стресса и нарушению высвобождения оксида азота, что вызывает расширение кровеносных сосудов [2].

Высокая распространенность нарушений витаминно-минерального статуса у женщин в период беременности диктует необходимость приема витаминно-минеральных комплексов. Эти препараты должны содержать витамины и минералы в дозах, соответствующих рекомендуемым нормам потребления для беременных женщин, которые в среднем на 25% выше, чем для женщин детородного возраста.

Элевит® Пронаталь – поливитаминный препарат для беременных, эффективность и безопасность которого доказана клиническими исследованиями. Например, по данным исследования, проведенного А.Е. Czeizel et al., было показано, что прием витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь снижал риск пороков развития на 92%, а прием только фолиевой кислоты в мегадозах – на 32% [18].

Таким образом, прием витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь способствует рождению здорового ребенка, обеспечивая повышенные потребности матери и плода в витаминах и минералах до и во время беременности, а также при кормлении грудью.

Каждая таблетка Элевит® Пронаталь содержит:

Витамины: А – 1,2 мг, В₁ – 1,6 мг, В₂ – 1,8 мг, В₆ – 2,6 мг, В₁₂ – 4 мкг, С – 100 мг, D₃ – 12,5 мкг, Е – 15 мг, фолиевая кислота – 0,8 мг, биотин – 0,2 мг, пантотенат кальция – 10 мг, никотинамид – 19 мг.

Минералы: кальций – 125 мг, магний – 100 мг, фосфор – 125 мг, железо – 60 мг, медь – 1 мг, марганец – 1 мг, цинк – 7,5 мг.

Эффективность препарата Элевит® Пронаталь доказана двойным слепым плацебо-контролируемым клиническим исследованием, которое проводилось с 1984 по 1991 г. с участием 5500 беременных. Более чем 15-летний опыт применения в Европе и России подтверждает эффективность и хорошую переносимость витаминно-минерального комплекса Элевит® Пронаталь [4].

Также исследовалась эффективность препарата Элевит® Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии (ЖДА) и гестоза при беременности. В исследование были включены 60 беременных, находившихся на стационарном лечении в родильном отделении НИИ АГ им. Д.О. Отта (Санкт-Петербург). Лабораторное исследование клинических анализов крови показало, что у беременных на фоне приема препарата Элевит® Пронаталь не происходило снижения гемоглобина ко второму триместру беременности, при этом наблюдался достоверный рост уровня железа сыворотки крови в пределах физиологической нормы. Отсутствие снижения уровня гемоглобина в исследованной группе свидетельствует об эффективной профилактической роли комплекса Элевит® Пронаталь в отношении ЖДА. Уровень ферритина и трансферрина у данных пациенток существенно не изменился, оставаясь в пределах физиологической нормы [16], что подтверждает безопасность дозировки железа в препарате, поскольку не только низкий, но и повышенный уровень данных металлопротеидов в сыворотке является фактором высокого риска развития различной патологии, в т. ч. инфарктов, инсультов и других сосудистых заболеваний [17].

Элевит® Пронаталь рекомендуется принимать женщинам до беременности (при принятии решения о зачатии), далее на протяжении всей беременности и во время кормления грудью по 1 таблетке в сутки после еды, запивая небольшим количеством воды.

Специальный состав Элевит® Пронаталь разработан для восполнения потребности женщин в витаминах и микроэлементах, необходимых для нормального течения беременности. Количественный состав комплекса Элевит® Пронаталь соответствует дозам, которые рекомендованы для рациона питания беременных и кормящих женщин.

Литература

1. Котенцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных // Гинекология. 2002. Т. 4, № 1.
2. Ших Е.В. Рациональная витаминотерапия беременных // РМЖ. 2006. Т. 14, № 1 (253).
3. Ших Е.В., Ильенко Л.И. Клинико-фармакологические аспекты применения витаминно-минеральных комплексов у женщин в период беременности. М.: Медпрактика-М, 2007. 80 с.
4. Shane B. Folic acid, vitamin B-12, and vitamin B6. In: Stipanuk M., ed. Biochemical and Physiological aspects of Human Nutrition. Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2000. P. 483–518.
5. Scholl T.O., Johnson W.G. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy // Am. J. Clin. N. 2000. Vol. 71(Suppl. 5). P.1295S–1303S.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

28–31
октября
2014

Всероссийская
конференция
с международным
участием
по гинекологической
эндокринологии
и менопаузе

Гормонально- ассоциированные заболевания репродуктивной системы:

от новых научных
концепций
к тактике ведения

Более
подробная
информация
на сайтах:
mediexpo.ru,
ncagip.ru

Организаторы:



- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по гинекологической эндокринологии и менопаузе
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



М+Э МЕДИ Экспо



+7 (495) 721-88-66
expo@mediexpo.ru

Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий при миоме матки по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии

Профессор **Б.Х. Абишев**¹, профессор **М.Т. Алиакпаров**², **Д.М. Тажибаев**¹, к.м.н. **Е.С. Питель**²

¹Национальный научный центр материнства и детства, Астана, Казахстан

²Карагандинский государственный медицинский университет, Казахстан

Введение

Миома матки – одно из наиболее распространенных доброкачественных опухолевых заболеваний женских половых органов. Симптомная миома матки в возрасте от 20 до 30 лет встречается у 5–7% женщин, в 30–40-летнем возрасте – у 20–25%, у женщин, достигших пременопаузального возраста, частота миом достигает 30–35%, а по данным некоторых авторов, до 40% [4, 6, 7].

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) при миоме, предложенная J. Ravina в 1994 г., заложила основу для развития нового органосохраняющего внутрисосудистого метода лечения этой распространенной гинекологической патологии.

Несомненными преимуществами ЭМА являются малотравматичность, высокая эффективность, низкий процент осложнений, универсальность, отсутствие рецидивов [12, 15].

В России отмечено небольшое количество сообщений о применении ЭМА в клинической практике [1–3, 5]. Способ ЭМА малоизвестен практикующим врачам, но вызывает большой интерес, т. к. позволяет выполнить органосохраняющую операцию у женщин с гинекологической патологией.

Цель исследования: оценить состояние матки и миоматозных узлов после ЭМА в различные сроки методами ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Материалы и методы

Чрескожная чрескатетерная ЭМА как метод лечения миомы матки проводилась 391 пациентке (рис. 1). Возраст больных колебался от 20 до 50 лет, средний возраст составил 35,5 года. По данным M. Schwartz, средний возраст выявления миомы матки составляет $32,8 \pm 0,47$ года, а показания к активному хирургическому лечению возникают в возрасте $44,4 \pm 0,29$ года [13].

Исходный диаметр миоматозных узлов по результатам УЗИ и МРТ составил от 3,0 до 14,0 см. По литературным данным, размер матки и величина узлов не являются ограничением для использования этого метода лечения [9, 10, 14]. У 278 (71%) женщин наблюдались множественные миомы и у 113 (29%) пациенток – одиночный узел.

По данным некоторых авторов, большинство опухолей имеют субсерозную и интрамуральную локализа-

цию и составляют 95% от общего числа, субмукозные узлы составляют оставшиеся 5% [1]. По нашим данным, субмукозная форма при МРТ и УЗИ выявлена у 59 (15%) женщин, интерстициальная – у 117 (29,9%) и смешанная форма – у 215 (55,1%) женщин. Всем больным проведен комплекс лабораторных и инструментальных исследований.

Первичная визуализация и последующее наблюдение за изменениями размеров и структуры миоматозных узлов осуществлялись по данным УЗИ и МРТ. Использовались ультразвуковой аппарат фирмы LodiqPRO, трансвагинальный датчик 8 мГц и абдоминальный датчик 3,5 мГц, МРТ-аппарат фирмы Siemens MAGNETOM Avanto 1,5 Te и MAGNETOM Concerto 0,2 Te.

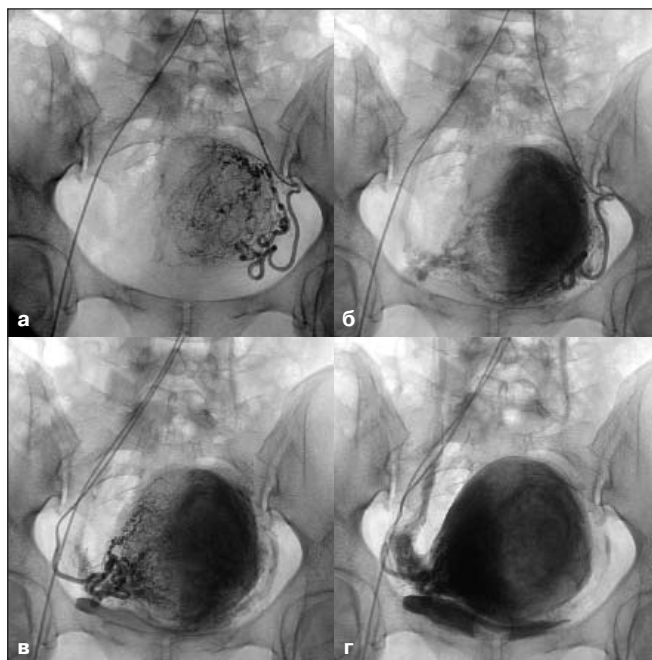


Рис. 1. Этапы рентгеноэндоваскулярной эмболизации маточных артерий.

На ангиограммах **а, в** визуализируются левая и правая маточные артерии, множественные штопорообразно извитые сосуды, питающие миоматозный узел. На ангиограммах **б, г** – признаки окклюзии сосудов, питающих миоматозный узел

Результаты и обсуждение

Наблюдение проводилось за 160 пациентками после ЭМА и включало: осмотр гинеколога, повторные УЗИ и МРТ.

МРТ и УЗИ проводились всем больным до ЭМА, перед выпиской из стационара – 87 пациенткам, через 1 мес. – 132 больным и в сроки 3, 6, 12, 24 мес. – 160 обследуемым. МРТ в 40 (25%) случаях из 160 наблюдений выполнено с искусственным контрастным усилением для определения эффекта ЭМА (рис. 2). Во всех исследованиях миоматозные узлы после ЭМА не накапливали контрастный препарат, тогда как миометрий матки его накапливал.

В 3-х наблюдениях в сроках 6 и 12 мес. после ЭМА отмечалось накопление контрастного препарата в миоматозных узлах, свидетельствующее о восстановлении кровотока или неполной окклюзии миоматозных артерий. В последующем в одном случае была выполнена повторная ЭМА, во втором случае – консервативная

миомэктомия. В третьем наблюдении пациентка отказалась от операции в связи с отсутствием клинических проявлений миомы матки.

Сравнительные данные контрольных УЗИ и МРТ органов малого таза, выполненных через 1 мес. после ЭМА, с данными исследований до эндоваскулярного вмешательства свидетельствуют об уменьшении объема миоматозных узлов при УЗИ на 21% и при МРТ – до 18%. Через 3 мес. объем миоматозных узлов сократился, по данным УЗИ, до 32%, по показателям МРТ – до 27% (рис. 3, 4). Через 6 мес. миоматозные узлы уменьшились в объеме, по данным УЗИ, на 47%, МРТ – до 42% (рис. 5). По данным D. Olive (2000), уменьшение объема миоматозных узлов на сроках 3–6 мес. после ЭМА составляет 40–70% [4]. Через 1 год уменьшение объема миоматозных узлов, по данным УЗИ, составило 72%, по данным МРТ – 65% (рис. 6). Спустя 24 мес. после ЭМА уменьшение объема миоматозных узлов было менее

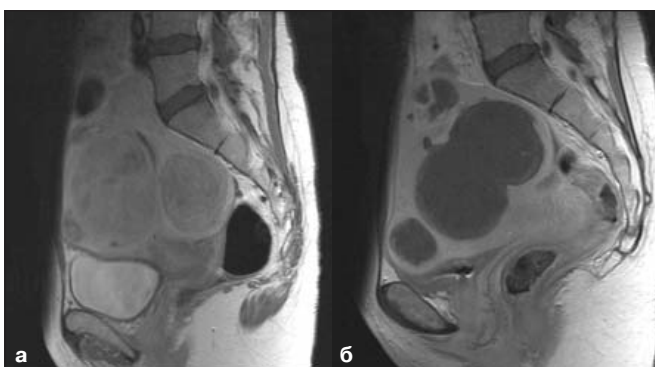


Рис. 2.

- а)** МР-изображение в сагиттальной проекции до ЭМА с контрастным усилением, отмечается диффузное накопление контрастного препарата в миоматозных узлах и в тканях миометрия.
- б)** МР-изображение после ЭМА с контрастным усилением, 3-е сут. Контрастный препарат накапливается в тканях миометрия однородно, в миоматозном узле накопления контраста не выявлено

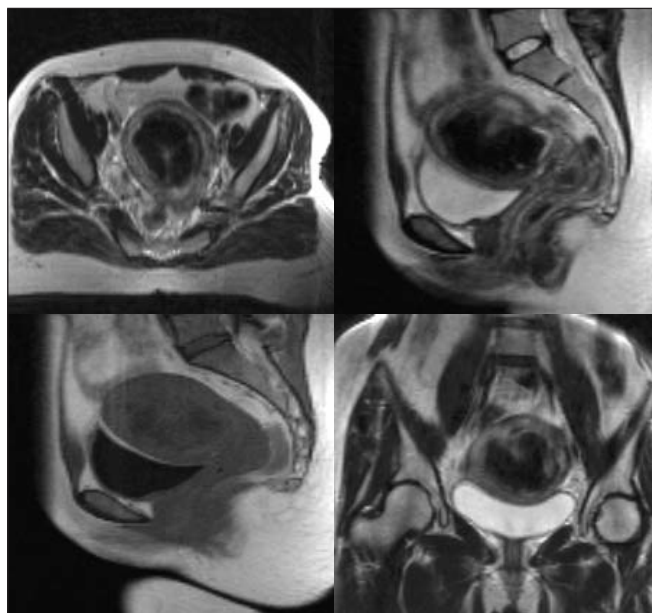


Рис. 4. Через 3 мес. после ЭМА выявляется уменьшение диаметра миоматозного узла

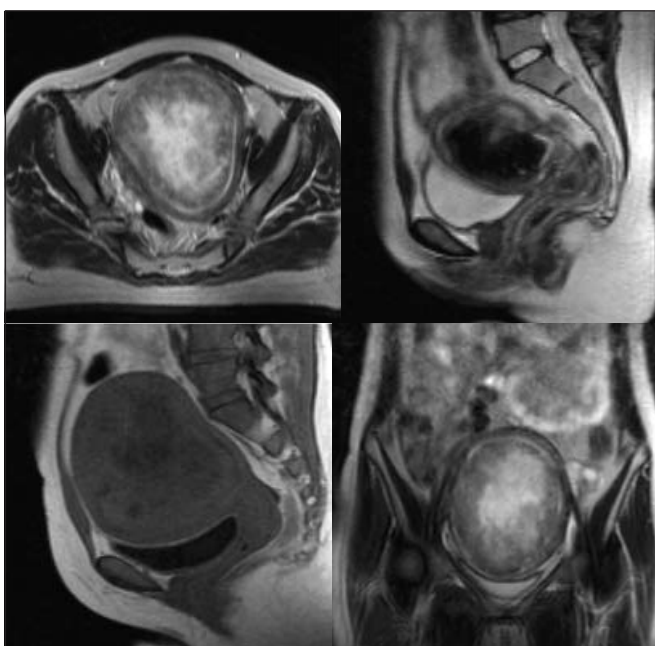


Рис. 3. Интерстициально-субмукозный миоматозный узел до ЭМА

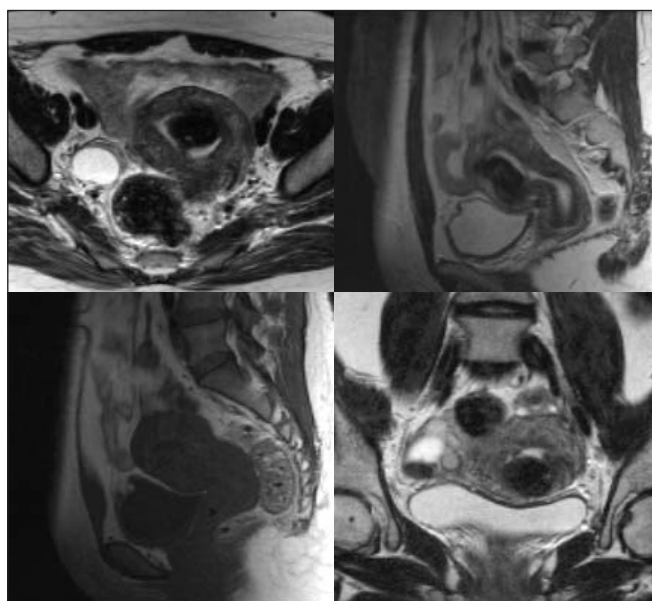


Рис. 5. Через 6 мес. после ЭМА значительное уменьшение миоматозного узла

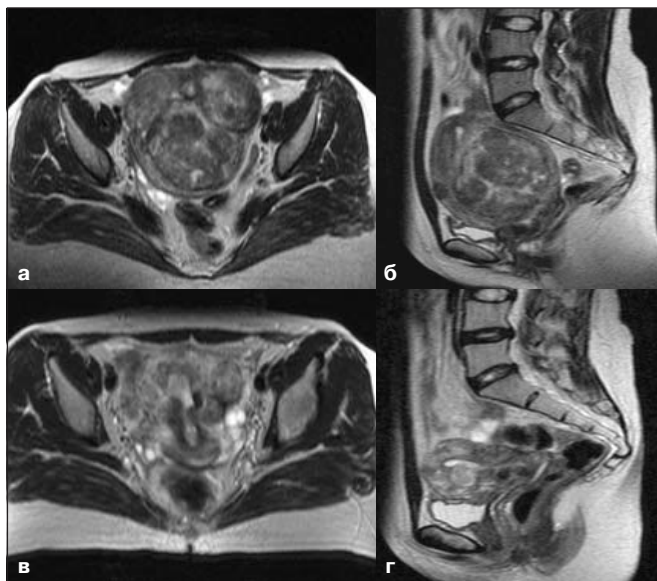


Рис. 6. МР-изображения (а, б) смешанной формы миомы матки до ЭМА. МР-изображения (в, г) через год после ЭМА, значительное уменьшение диаметра миоматозных узлов



Рис. 7. Динамика уменьшения миоматозных узлов по данным МРТ и УЗИ

интенсивным, по данным УЗИ, оно составило 77%, МРТ – 72% (рис. 7).

Изучение маточного кровотока (max и min скорости кровотока, систоло-диастолическое отношение, индекс резистентности и пульсационный индекс) выявило, что показатели через 3 мес. после операции восстанавливаются до исходного уровня и в последующем остаются в пределах нормы.

Выводы

Наш опыт свидетельствует, что УЗИ и МРТ до и после ЭМА позволяют определить локализацию, количество, тип кровоснабжения, структуру миоматозных узлов и динамику уменьшения их размеров. По данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), кровоснабжение миометрия восстанавливается в сроки до 3 мес. В сроки от 1 мес. до 1 года после ЭМА наблюдается динамическое уменьшение размеров миоматозных узлов. В сроки до 2 лет диаметр миоматозных узлов уменьшался менее интенсивно. При отсутствии динамики уменьшения размеров миоматозных узлов необходимо выполнить УЗДГ и МРТ с контрастным усилением для выявления реваскуляризации миоматозных узлов с целью определения возможности эндоваскулярного или оперативного лечения.

Литература

1. Витязев С.П., Ломакин П.Г., Ким Г.В. Первый опыт лечения миомы тела матки методом эмболизации маточной артерии // Сердечно-сосудистые заболевания. 2002. № 6. С. 76–77.
2. Зинин Д.С., Гришин Г.П., Основенко А.А. Эмболизация маточных артерий как метод лечения симптоматической миомы матки. Наш первый опыт // Сердечно-сосудистые заболевания. 2002. № 6. С. 75.
3. Капранов С.А., Бельенкий А.С., Бобров Б.Ю. и др. Эмболизация маточной артерии в лечении миомы матки: 126 наблюдений. Материалы IX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. М: ВНИЦССХ РАМН, 2003. 219 с.
4. Мериакри А.В. Эпидемиология и патогенез миомы матки // Сибирский медицинский журнал. 1998. Т. 13, № 2. С. 8–10.
5. Овчаренко Д.В., Верховский В.С., Беликов М.Е., Чхеидзе Н.С. Эмболизация маточных артерий в лечении лейомиомы матки // Акуш. и гинек. 2003. № 5. С. 33–36.
6. Тихомиров А.Л., Лубин Д.М. Контрацепция у больных миомой матки // Вестник акушера-гинеколога. 2003. № 3–4. С. 36.
7. Щербаков В.В., Захарченко И.А. Миома матки: патогенез, клиника, диагностика, лечение // Межд. мед. журнал. 1998. №3. С. 62.
8. De Leo V., Morgante G. et al. A benefit-risk assessment of medical treatment for uterine leiomyomas // Drug Saf. 2002. Vol. 25(11). P. 759–779.
9. Isonishi S., Coleman R., Hiram M. et al. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 19. P. 270–278.
10. McLucas B., Adler L., Perella R. Uterine fibroid embolization: nonsurgical treatment for symptomatic fibroids // J. Am. Coll. Surg. 2001. Vol. 192 (1). P. 95–105.
11. Olive D. Revisit of the evidence for treatment of leiomyomata // Environm. Health Perspectives. 2000. Vol. 108 (Suppl. 5). P. 841–843.
12. Pelage J.P., Beringi J. Uterine fibroid embolization using the calibrated microspheres «Embosphere» // Cardiovasc. Intervent. Radiol. 2000. Vol. 23 (Suppl. 1). P. 154.
13. Schwartz M. Epidemiology of uterine leiomyomata // Clin. Obstet. Gynecol. 2001. Vol. 44 (2). P. 316–332.
14. Spies J.B. Uterine artery embolization for fibroids: understanding the technical causes of failure // J. Vasc. Interv. Radiol. 2003. Vol. 14. P. 11–14.



VI Конгресс педиатров стран СНГ

«Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания»

9–10 октября 2014 г., Минск, Беларусь

www.fpcis.org

Соорганизаторы Конгресса

- Федерация педиатров стран СНГ
- Министерство здравоохранения Республики Беларусь
- Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» (Беларусь)
- Белорусский государственный медицинский университет
- Белорусская медицинская академия последипломного образования
- Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь
- Белорусская ассоциация врачей
- Национальное общество диетологов (Россия)
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Российская ассоциация педиатрических центров
- Ассоциация педиатров Украины
- Глобальная инициатива по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью (Consensus in Pediatrics)

Вопросы для обсуждения

- Особенности состояния здоровья детей стран СНГ и подходов к оказанию медицинской помощи
- Демографические проблемы и пути их решения
- Совершенствование оказания помощи детям на различных этапах: амбулатория, стационар, неотложная помощь
- Научные и практические направления развития профилактических программ в педиатрии
- Перинатальная и неонатальная медицина: спорные и нерешенные вопросы
- Уход и рациональное вскармливание здорового ребенка в современных условиях
- Рациональное питание беременных и кормящих женщин
- Питание здорового и больного ребенка
- Витамины и минералы в питании детей
- Ожирение у детей
- Аллергология и клиническая иммунология в современной педиатрии
- Междисциплинарный подход к ведению пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта
- Хронические болезни печени в детском возрасте
- Актуальные вопросы детской хирургии, кардиохирургии, реаниматологии и интенсивной терапии
- Кардиоваскулярная патология у детей
- Педиатрическая гематология: вопросы оказания высокотехнологичной помощи детям
- Оториноларингология в педиатрии
- Диагностика и консультирование генетически обусловленных заболеваний детского возраста

- Фармакотерапия в педиатрии
- Вакцинация и иммунопрофилактика: актуальные направления
- Проблемы детской инвалидности

Тезисы

Тезисы должны быть высланы не позднее **5 сентября 2014 г.** через сайт www.fpcis.org (правила оформления размещены на сайте).

Тезисы публикуются **бесплатно**.

Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей продуктов питания, витаминов, биологически активных и пищевых добавок, пищевого сырья, промышленного оборудования и др.

Информация по участию врачей в работе Конгресса

Соловьева Татьяна Викторовна

Телефон/факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: congresscis@mm-agency.ru

Участие в научной программе Конгресса

Сафронова Анна Николаевна

Телефон/факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: sanna@mm-agency.ru

Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе Конгресса

Зейгарник Михаил Владимирович

Телефон/факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: mvz@mm-agency.ru

Макарова Татьяна Владимировна

Телефон: +7 (495) 517-7055

Телефон/факс: +7 (495) 660-6004

E-mail: mtv@mm-agency.ru

Организационная поддержка:



Информационная поддержка:



www.phdynasty.ru

Дополнительная информация на сайтах
www.fpcis.org и www.med-congress.ru

Возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных преинвазивных цервикальных неоплазий у женщин репродуктивного возраста в современных условиях

Профессор Т.С. Качалина, профессор Н.М. Шахова, к.м.н. О.В. Качалина, к.м.н. Е.В. Гребёнкина, к.м.н. С.В. Гамаюнов, Д.Д. Елисеева, Г.А. Микаилова, С.В. Засыпкина

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Рак шейки матки (РШМ) до сегодняшнего дня остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии. Он занимает третье место среди злокачественных новообразований у женщин в мире, первое по частоте среди женщин 15–39 лет и является самой частой причиной смерти от онкологических заболеваний в развивающихся странах [1].

Факт увеличения числа заболевших женщин с тенденцией к омоложению болезни является весьма тревожным, т. к. этот контингент пациенток представляет собой не только репродуктивно значимую часть населения, но и группу, активную в социальном отношении [2].

Так, за последние годы зарегистрировано увеличение почти вдвое числа заболевших женщин в возрасте от 20 до 40 лет (41,21%). Особенно заметный рост наблюдается в группе моложе 29 лет, где прирост этого показателя за прошедшее десятилетие составил 150% [3].

Важная роль в канцерогенезе РШМ отводится вирусу папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) [4]. Папилломавирусная инфекция (ПВИ) является одной из наиболее распространенных инфекций, передающихся половым путем, инфицированность ею сексуально активного населения планеты составляет 20–60% [5]. Принято считать, что ВПЧ-инфекция является ранним показателем предракового состояния [6], а у 15–20% инфицированных ПВИ вызывает ВПЧ-индуцированный рак генитальной сферы [7–9].

Развитию инвазивного РШМ предшествуют внутриэпителиальные клеточные атипические изменения, обозначаемые как цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН) разной степени выраженности, и карцинома *in situ* – состояния, при которых в части клеток обнаруживаются признаки клеточного и ядерного атипизма и нарушения анизотропности эпителиального пласта без разрушения базальной мембраны и проникновения атипических клеток в подлежащие ткани. Считается, что ЦИН представляют собой прединвазивный аналог инвазивного плоскоклеточного рака [10].

Известно, что больные с дисплазией многослойного плоского эпителия (МПЭ) относятся к группе высокого риска развития инвазивной карциномы, тем не менее, процесс злокачественной трансформации происходит в течение достаточно длительного времени, что дает возможность проведения соответствующих лечебных мероприятий, препятствующих развитию рака [11].

В настоящее время не существует ни одного метода прогнозирования течения ЦИН у конкретной больной, определяющего возможность стойкой персистенции

или прогрессии в более высокую степень либо в инвазивный РШМ, с указанием точного времени длительности этого процесса [12].

Очевидно, что недостаточность скринингового контроля, ограниченные возможности традиционных методов обследования значительно затрудняют своевременное выявление преинвазивных патологических цервикальных состояний. Особую трудность представляет диагностика латентной и субклинической форм ВПЧ-инфекции, которые часто сосуществуют с клинически манифестированными состояниями цервикального эпителия, предрасполагая к рецидивам после удаления видимого очага опухоли, связанным с персистенцией вируса в сопредельных тканях.

Известно, что даже конизация шейки матки не всегда дает полный лечебный эффект, т. к. в оставшемся МПЭ могут сохраняться нерезицированные очаги неоплазии, составляя от 5 до 28% [13–17].

Вышеизложенное диктует необходимость поиска новых методов диагностики и терапии цервикальной патологии, нацеленных на снижение хронических (персистентных) папилломатозных инфекций, которые служат предшественниками инвазивных раковых опухолей [18].

Решение этих задач стало возможным благодаря применению в клинической онкогинекологии новейших методов визуализации биотканей и усовершенствованию лечения цервикальной патологии, основанных на достижениях химии, биологии и квантовой физики.

В собственном исследовании особенностью диагностического процесса явилось включение в него оптической когерентной томографии (ОКТ) в новой, скоростной модификации. Комплекс лечебных мероприятий дополнен использованием комбинированного препарата **Депантол** в качестве реабилитационного мероприятия после деструкции шейки матки и фотодинамической терапии (ФДТ) в случае наличия по данным морфологии в крае резекции признаков ВПЧ-инфекции.

Цель исследования: повысить эффективность органосохраняющего лечения ЦИН у женщин репродуктивного возраста путем включения в диагностический процесс ОКТ в скоростной модификации и использования в комплексе лечебных мероприятий комбинированного препарата Депантол и ФДТ.

Материалы и методы

В исследование вошли 42 пациентки с Н-SIL (ЦИН II-III), c-г *in situ* шейки матки в возрасте от 19 до 38 лет. Всем больным было проведено комплексное обследо-

вагинальные свечи

Депантол®

Декспантенол 100 мг
Хлоргексидин 16 мг

Быстрая регенерация и санация

Депантол® – препарат с комбинированным составом, обладает регенерирующим и антисептическим действием

дование: оценка биоты нижнего отдела гениталий (качественный ПЦР-анализ на абсолютные патогены, «Фемофлор», мазок на флору влагалища), ВПЧ-тестирование, типирование, определение вирусной нагрузки – ПЦР в реальном времени. Дальнейшие диагностические мероприятия, проводившиеся после восстановления биоценоза влагалища с назначением по показаниям этиотропной терапии, включали в себя жидкостное цитологическое исследование, иммуноцитохимическое обследование на наличие белка p16ink4a и/или биопсию шейки матки, ОКТ-кольпоскопию (кольпоскопия с проведением традиционных тестов + ОКТ в скоростной модификации).

ОКТ в скоростной модификации – метод прижизненной визуализации биотканей в результате зондирования их низкоинтенсивным светом ближнего инфракрасного диапазона, позволяющий в отличие от классической ОКТ охарактеризовать не только структурные, но и функциональные особенности ткани.

Основной диагностической задачей являлось определение истинных размеров патологического очага, который характеризовался совокупностью аномальных кольпоскопических и ОКТ-признаков.

После расширенного кольпоскопического исследования с применением стандартной пробы с уксусной кислотой проводилось скоростное ОКТ-сканирование зон максимальных кольпоскопических изменений. Для этого зонд от оптического томографа прижимался к зонам интереса на 12 с с целью обнаружения внутри них участков, имеющих большие степени негативных оптических характеристик. Далее осуществлялось пошаговое скоростное ОКТ-сканирование этих участков по лучу, следующему от цервикального канала до сводов влагалища. Отдаленность поражений от цервикального канала фиксировалась в миллиметрах с помощью специальной цервикальной линейки, разработанной на базе кафедры акушерства и гинекологии НижГМА (рис. 1). Граница перехода сомнительных и злокачественных ОКТ-изображений в доброкачественные, выявленная с помощью линейки, обозначалась как планируемый эктоцервикальный край резекции. В кольпоскопическом протоколе помимо общепринятых данных отмечались луч ОКТ-зондирования соответственно часам мнимого циферблата, планируемый эктоцервикальный край резекции по этому лучу в миллиметрах и наличие признаков ПВИ за пределами планируемого края резекции. К признакам ПВИ по данным ОКТ относятся: снижение скорости угасания оптического сигнала, субэпителиальный отек и полнокровие, наличие многокамерных, сообщающихся «окон» – полостей в базальных слоях многослойного плоского неороговевающего цервикального эпителия. Данные ОКТ-проявления на фоне доброкачественного изображения расценивались как резервуар ПВИ (рис. 2).

Первым этапом лечения всех пациенток явилось выполнение им электрокоагуляции шейки матки с последующим выскабливанием цервикального канала и гистологической оценкой эндоцервикального края резекции. Эктоцервикальный край тщательно исследовался путем микроскопического обследования серийных или ступенчатых срезов с изучением маркированного нитью луча, наиболее подозрительного по данным ОКТ-кольпоскопии на наличие ВПЧ-ассоциированных эпителиальных поражений.

В послеоперационном периоде 22 пациенткам с целью профилактики воспалительных осложнений и стимуляции регенеративных свойств с 3-го дня деструкции во влагалище вводился комбинированный препарат Депантол по 1 вагинальному суппозиторию 2 р./сут в течение 10 дней. Они составили опытную группу. В контроль-



- Ускоренная эпителизация шейки матки
- Быстрое заживление слизистой влагалища
- Сокращение сроков лечения
- Разрешен к применению при беременности и лактации



ной группе (20 пациенток) реабилитационных мероприятий после электрокоагуляции шейки матки не проводилось.

Депантол – комбинированный препарат, оказывающий регенерирующее, противомикробное, метаболическое действие. Форма выпуска: вагинальные суппозитории. В состав 1 вагинального суппозитория входит декспантенол – 100 мг и хлоргексидина биглюконат – 16 мг.

Хлоргексидина биглюконат активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий: *Treponema pallidum*, *Chlamydia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*; дрожжей, дерматофитов, простейших (*Trichomonas vaginalis*). К хлоргексидину слабочувствительны некоторые штаммы *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, а также устойчивы кислотоустойчивые формы бактерий, споры бактерий.

Декспантенол стимулирует регенерацию слизистых оболочек, нормализует клеточный метаболизм, ускоряет митоз и увеличивает прочность коллагеновых волокон.

Депантол не нарушает функциональную активность лактобацилл. Сохраняет активность (хотя и несколько сниженную) в присутствии крови, гноя.

Клинический мониторинг за репарацией поврежденной ткани осуществляли на 7–10-й день после деструкции и через 30 дней после вмешательства с помощью ОКТ-кольпоскопии. Микробиологическое исследование проводили через 30 дней после операции.

После получения результатов гистологического исследования операционного материала пациенткам с на-

личием в крае резекции признаков ВПЧ-инфекции проводилась ФДТ.

ФДТ – двухкомпонентный метод лечения опухолевых заболеваний, основанный на эффектах взаимодействия фотосенсибилизатора (ФС) и света строго определенной длины волны. В результате реализации фотодинамической реакции происходят геморрагический некроз опухолевой ткани и ее замещение соединительнотканью структурами. Фотохимическая реакция включает в себя прямую гибель клеток за счет синглетного кислорода, повреждение сосудистого русла опухолевой ткани, иммунный ответ [19–21].

Лазерное воздействие на шейку матки осуществлялось в первую фазу менструального цикла (при исключенной беременности) через 1,5–2 ч после введения фотосенсибилизатора хлоринового ряда в дозе 1 мг/кг. Препарат вводился в/в в 200 мл физиологического раствора в течение 30 мин.

Использовалась полипозиционная методика лазерного воздействия (ФДТ выполнялась как на всем протяжении цервикального канала, так и на всей площади влагалищной порции шейки матки).

Плотность энергии лазерного излучения составляла 100–200 Дж/см², плотность мощности – 250–400 мВт/см².

Результаты исследования и обсуждение

Все пациентки имели нарушение нормальной микрофлоры влагалища, 30 из них были инфицированы ВПЧ ВКР.

Первым этапом лечения всех пациенток явилось выполнение им электрокоагуляции шейки матки с последующим выскабливанием цервикального канала.

В послеоперационном периоде 22 пациенткам в качестве реабилитационного мероприятия с 3-го дня деструкции во влагалище вводился комбинированный препарат Депантол по 1 вагинальному суппозиторию 2 р./сут в течение 10 дней. Они составили опытную группу. В контрольной группе (20 пациенток) реабилитационных мероприятий после электрокоагуляции шейки матки не проводилось.

Клинический мониторинг за репарацией поврежденной ткани осуществляли на 7–10-й день после деструкции и через 30 дней после вмешательства с помощью ОКТ-кольпоскопии. Микробиологическое исследование проводили через 30 дней после операции.

Динамическое наблюдение посредством ОКТ-кольпоскопии позволило определить, что эпителизация слизистой в послеоперационном периоде происходила под тонким струпом, который отторгся на 6–7-е сут в опытной группе и на 9–10-е сут – в контрольной группе. Отторжение струпа сопровождалось сукровичными либо незначительными кровянистыми выделениями, кровотечений не наблюдалось ни в одной из групп наблюдения. Полное замещение раневой поверхности МПЭ было отмечено на 3–4-й нед. после деструкции в опытной группе и на 5–6-й нед. – в контрольной группе пациенток.

Через 30 дней после операции всем пациенткам проводили контрольное исследование микрофлоры влагалища. Нормальные показатели отмечены у всех женщин опытной группы. В контрольной группе у 5 (25%) пациенток имелись различные нарушения биоценоза влагалища, в связи с чем требовалось назначение лечения.

Следует отметить, что всеми пациентками отмечена хорошая переносимость препарата Депантол.

Так, при назначении комбинированного препарата Депантол в послеоперационном периоде после электрокоагуляции шейки матки отмечается выраженный пробиотический противовоспалительный эффект и, как

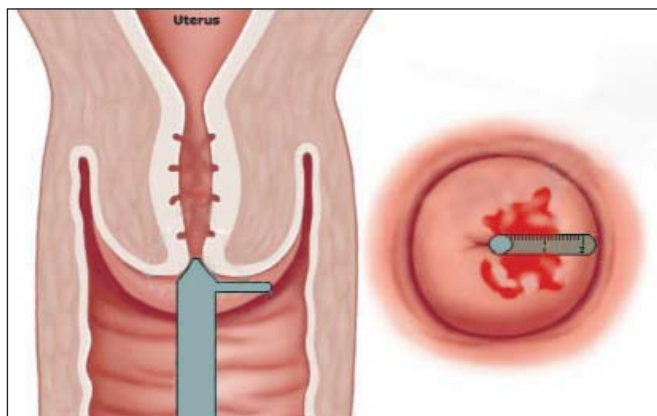


Рис. 1. Цервикальная линейка (примечания в тексте)

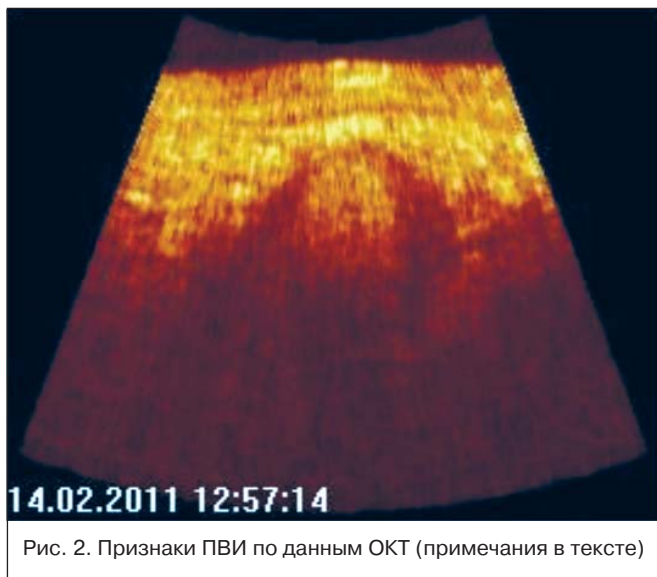


Рис. 2. Признаки ПВИ по данным ОКТ (примечания в тексте)

следствие, сокращение сроков регенерации поврежденной ткани на 2 нед. в опытной группе пациенток.

После получения результатов гистологического исследования операционного материала пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 27 женщин с отсутствием в краях резекции каких-либо эпителиальных изменений, характерных для ВПЧ-инфицирования, из них с диагнозом ЦИН II – 3 больные, ЦИН III – 20, c-r in situ – 4 пациентки. Лечение этих пациенток не включало проведения ФДТ.

При осмотре данных пациенток через 6 и 12 мес. после электроконизации цитологических и ОКТ-кольпоскопических данных, свидетельствующих о рецидиве, выявлено не было.

2-ю группу составили 15 пациенток с положительным по наличию ВПЧ-ассоциированных эпителиальных изменений краем резекции, из них у 7 определялись гистологические признаки ВПЧ-ассоциированных изменений МПЭ в виде папилломатозной гиперплазии, акантоза, дискератоза, нарушения стратификации МПЭ, наличия койлоцитов, у 5 выявлены ЦИН I, у 2 – ЦИН II.

Важно заметить, что морфологические заключения в 80% случаев во 2-й группе (12 пациенток) были прогнозируемы по скоростной ОКТ.

В 100% случаев обнаружения в крае резекции «ЦИН III минус» сомнительные и доброкачественные ОКТ-характеристики позволяли исключить инвазивный процесс, что являлось определяющим в одном клиническом случае, когда лечебная тактика была выбрана на основании ОКТ.

Данной пациентке на первом этапе была выполнена технически максимальная эксцизия, несмотря на невозможность определения планируемого эктоцервикального края резекции из-за обширности поражения, но отсутствовали данные об инвазии по скоростной ОКТ. В крае резекции была гистологически верифицирована ЦИН III, что было прогнозируемо.

Всем пациенткам 2-й группы с целью воздействия на клинические и субклинические формы ПВИ, а в последнем клиническом случае – с целью воздействия на нерезецированные очаги ЦИН, вторым этапом после деструкции выполнялась ФДТ. Выбор этого метода лечения у контингента больных фертильного возраста обусловлен максимальной возможностью сохранения архитектоники шейки матки, что является несомненным преимуществом перед проведением повторных эксцизионных процедур.

Реакция патологических очагов цервикального эпителия на ФДТ регистрировалась уже к концу сеанса лечения в виде отека и субэпителиальных кровоизлияний. На протяжении 1-й нед. происходило нарастание некротических изменений в зоне светового воздействия. Максимальная глубина и выраженность некроза, а также образование плотных фибриновых пленок, частично закрывающих просвет шеечного канала, обычно наблюдались к концу 2-й нед. после ФДТ. Постепенное очищение слизистой оболочки шейки матки от некротических тканей с четко визуализируемой границей между зоной эпителизации после ФДТ и плоскоэпителиальным покровом вне зоны светового воздействия завершилось к 3–4-й нед. после лечения. С учетом вышеизложенной оптимизации эпителизации при использовании Депаптола после электроконизации препарат назначался всем пациенткам с 28-го дня после проведенного сеанса ФДТ по 1 суппозиторию 2 р./сут в течение 10 дней.

Мониторинг эффективности ФДТ осуществлялся путем проведения ОКТ-кольпоскопического, цитологического, вирусологического исследований после полно-

го заживления шейки матки, затем каждые 4 мес. Сроки наблюдения составили 18 мес.

Полная или частичная регрессия ВПЧ-ассоциированных эпителиальных изменений достигнута у всех больных, причем с течением времени установлена тенденция их изменений на менее выраженную степень. Так, у пациентки с наличием в крае резекции ЦИН III в динамике наблюдения к 12 мес. после 2-этапного лечения, по данным гистологического обследования биоптата, не было данных, свидетельствующих о ЦИН.

Следует обратить внимание на высокие показатели противовирусного эффекта ФДТ (по данным неоднократных исследований методом ПЦР), полная эрадикация ВПЧ достигнута у 12 женщин из 2-й группы.

Механизм противовирусного действия, вероятно, объясняется селективным накоплением ФС в клетках, инфицированных ВПЧ, с последующим их разрушением до базальных и парабазальных клеточных слоев вследствие прямого фототоксического и деструктивного лазерного воздействия.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показывают, что ОКТ в новой скоростной модификации делает возможным уточнение кольпоскопических картин, а использование цервикальной линейки оптимизирует планирование зоны резекции. Это позволяет при наличии обширных аномальных кольпоскопических картин, но отсутствии злокачественных ОКТ-данных в значительно отдаленных от наружного зева зонах эктоцервикса для сохранения архитектоники шейки матки выполнить максимально щадящее эксцизионное вмешательство.

Нами установлено, что включение комбинированного препарата Депаптол в виде вагинальных суппозитория в комплекс лечебных мероприятий после деструктивных вмешательств на шейке матки позволяет оптимизировать сроки реабилитации пациенток за счет выраженного профилактического противовоспалительного эффекта и, как следствие, путем ускорения регенерации поврежденных тканей.

В наших исследованиях также показана эффективность использования ФДТ у пациенток при наличии положительных ВПЧ-ассоциированных эпителиальных изменений в крае резекции после органосохраняющих операций, что можно объяснить его выраженным противовирусным эффектом, который связан с точечным воздействием на мультифокальные очаги вирусного поражения при клинической, субклинической и латентной формах ПВИ.

Данный метод обладает несомненным преимуществом перед проведением повторных эксцизионных процедур и является практически единственной возможностью предупреждения рецидивов цервикальной эпителиальной патологии при технически невозможной повторной конизации шейки матки.

Очевидно, что ФДТ у женщин репродуктивного возраста после эксцизии шейки матки снижает (а, возможно, и исключает) вероятность рецидивов интраэпителиальных неоплазий, а в итоге – предупреждает развитие РШМ.

Литература

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. *Cancer Statistics, 2008* // *CA Cancer. J. Clin.* 2008. Vol. 58. P. 71–96.
2. Кулаков В.И., Паавонен Й., Прилепская В.Н. *Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей.* М.: МЕДпресс-информ, 2007. С. 6–15.
3. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность).* М., 2012. 260 с.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Возможности повышения приверженности к лечению современными препаратами за счет уникального сочетания их контрацептивных и лечебных свойств

К.м.н. А.В. Дударева

ГБУЗ НСО ГКБ №1, Новосибирск

И в одной области, связанной с репродуктивным здоровьем, за последние годы не было совершено столько открытий, сколько в области гормональной контрацепции. С начала 1960-х гг., после создания Грегори Гудвином Пинкусом первой контрацептивной таблетки, до настоящего времени идет постоянная эволюция этого метода контрацепции. На глазах у одного поколения врачей появилось множество препаратов, обладающих контрацептивным действием. Возникла проблема выбора, т. к. механизм действия комбинированных контрацептивов одинаков и связан с подавлением овуляции на различных уровнях системы гипоталамус-гипофиз-яичники. Для индивидуального выбора необходимо оценить лечебные свойства препаратов в каждом конкретном случае, подобрать состав и режим приема для каждой пациентки, поскольку основная концепция, которой следует эволюция контрацепции, заключается в минимизации побочных эффектов при появлении дополнительных терапевтических свойств [4].

Что необходимо современной женщине? В первую очередь – эффективность, безопасность, доступность препаратов, возможность использования в различных ситуациях, отсутствие побочных эффектов.

Индивидуализация выбора контрацептива для конкретной пациентки зависит в основном от гестагенного компонента, поскольку практически во всех монофазных препаратах в качестве эстрогенного компонента содержится этинилэстрадиол. Сегодня в мире оральные контрацептивы используют более 150 млн женщин, поэтому проблемы выбора препарата, знание механизма их действия являются сверхактуальными. Различия в переносимости гормональных контрацептивов определяются в основном гестагенным компонентом.

В настоящее время существует несколько классификаций прогестагенов. Согласно химической классификации их подразделяют на производные прогестерона (хлормадинон ацетат, медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат), тестостерона, из которых используются в основном гонаны (левоноргестрел, дезогестрел, норгестимат и гестоден) и производные спиронолактона [1].

Дроспиренон – антиминералокортикоидный гестаген, производное спиронолактона. Благодаря своей антиминералокортикоидной активности он способен контролировать уровень повышения ангиотензина, обусловленный действием этинилэстрадиола, а также противодействует вызываемой альдостероном задержке натрия и воды, предотвращая увеличение массы тела, повышение артериального давления, нагрубание молочных желез и развитие предменструального синдрома. Сочетание этинилэстрадиола и дроспиренона приводит к отсутствию задержки жидкости в организме и умеренному мочегонному эффекту, обеспечивая положительное влияние препарата на молочные железы, индекс массы тела и проявления предменструального синдрома [3, 6].

Кроме того, дроспиренон проявляет антиандрогенную активность, обеспеченную отсутствием повышения уровня глобулина, связывающего половые стероиды, т. к. дроспи-

ренон переносится альбуминами, а также снижает секрецию андрогенов в яичниках, уменьшает доступность этих гормонов к андрогенным рецепторам кожи, волосяных фолликулов и сальных желез, таким образом ликвидируя негативное влияние себореи и вульгарных угрей на качество жизни молодых женщин [2].

Учитывая достоинство сочетания этинилэстрадиола и дроспиренона в каждой активной таблетке, с целью повышения приверженности к использованию препарата мы предложили 20 женщинам после медикаментозного прерывания беременности в качестве реабилитации и контрацепции после аборта использование препарата **Мидиана** (фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер»). Гормональная реабилитация является необходимой при любом виде прерывания беременности, особенно в случае искусственного прерывания, что в настоящее время определяется как синдром внезапной потери плода [5]. Прием препарата начинали с 5-го дня цикла, вызванного приемом мифепристона, и продолжали в течение 6 мес. Оценивались контрацептивный эффект, быстрота прекращения кровянистых выделений после прерывания беременности (восстановление базального слоя эндометрия), выраженность побочных эффектов, продолжение использования Мидианы после 6 мес. Перед началом приема проводилось консультирование пациенток. По ходу исследования ни одна женщина не прекратила прием препарата из-за выраженности побочных эффектов; более того, 85% (17 человек) продолжили прием препарата после 6 мес. уже в качестве контрацепции. Незначительное повышение массы тела (800–1000 г) было отмечено у 2 пациенток, стабильный вес отметили 90% женщин. Сукровичные выделения были больше выражены в первый цикл приема препарата, после первой менструальноподобной реакции кровянистых выделений не отмечено.

Таким образом, современный препарат Мидиана с уникальным сочетанием этинилэстрадиола и дроспиренона может использоваться в качестве реабилитации после медикаментозного аборта с целью дальнейшего использования в качестве контрацептива на длительное время. Незначительное количество побочных эффектов на фоне выраженного положительного влияния на организм повышает комплаентность пациентов, обеспечивает лечебный и профилактический эффект и контрацептивную надежность.

Литература

1. Прилепская В.Н. Гормональная контрацепция. Клинические лекции М: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 7–26, 73.
2. Тихомиров А.Л. Комбинированная по составу и востребованности гормональная контрацепция // РМЖ. 2014. № 1. С. 38–40.
3. Кузнецова И.В. Контрацептивные и лечебные эффекты комбинированных оральных противозачаточных средств // Гинекология. 2011. Т. 13, № 3. С. 23–28.
4. Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А., Иванова Е.А., Ледина А.В. Дроспиренон в эволюции гормональной контрацепции // Гинекология. 2011. Т. 13, № 2. С. 16–18.
5. Хамошина М.Б., Савельева И.С., Зорина Е.А. и др. // Послеабортная реабилитация – грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы // Гинекология. 2013. Т. 15, № 1.
6. Fittman U., Krattenmacher R., Slater E.P. et al. The novel progestine drospirenone and its natural counterpart progesterone biochemical profile and antiandrogenic potential // Contraception. 1996. Vol. 54. P. 243–251.



Midiana®

3 mg drospirenone + 30 mkg ethinylestradiol

- оказывает косметический эффект
- контролирует массу тела
- лечит предменструальный синдром



Низкодозированный
комбинированный оральный
контрацептив с дроспиреноном

Планируй незапланированное



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

К вопросу о структурных основах, определяющих функциональные проявления плацентарной недостаточности

Профессор **С.В. Новикова**, д.м.н. **С.В. Савельев**

ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава МО
ГБУЗ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»
НИИ морфологии человека, Москва

В развитии плацентарной недостаточности (ПН) определенную роль играют нарушения формирования соединительной ткани в эмбриональном и постэмбриональном периодах. В настоящее время большое распространение имеют гетерогенные и клинически полиморфные патологические состояния. Часть из них объединена в генные синдромы (синдром врожденной гипопластической мезодермальной дистрофии, несовершенный остеогенез, синдром вялой кожи), а другие относятся к группе недифференцированных дисплазий соединительной ткани (НДСТ) [2, 7, 21].

Являясь главной опорной и защитной тканью организма, соединительная ткань образует соединительнотканые структуры: кости, сухожилия, связки, суставы, дерму и кровеносные сосуды. К собственно соединительной ткани относят только внеклеточное вещество, заполняющее пространство внутри органов и между ними. Именно она определяет физические особенности всех органов и структур. Универсальность соединительнотканного дефекта при НДСТ предполагает разнообразие висцеральных изменений, часть из которых может иметь серьезные клинические последствия [5, 8]. К висцеральным маркерам дисплазии соединительной ткани относятся астеническое телосложение, особенности скелета и связочного аппарата (аномалии прикуса, искривление мизинца, сколиоз, плоскостопие, миопия), варикозное расширение вен, а также аномалии развития сердечно-сосудистой (первичный пролапс митрального клапана и дефект межпредсердной перегородки) и мочевыделительной систем, диагностируемые при УЗИ [14, 16]. У женщин с пролапсом гениталий выявляются специфические изменения круглых связок, являющиеся следствием снижения прочности фиксирующего аппарата за счет наследственно детерминированных молекулярно-биохимических дефектов [1, 17].

Коллаген – фибриллярный белок. Молекула коллагена включает 3 пептидные цепи по 1 тыс. аминокислотных остатков в каждой. Каждая из трех цепей молекулы коллагена спиралевидна. Из трех цепей образуется плотная спираль второго порядка, в которой цепи ориентированы параллельно. За счет пептидных групп между спиральями образуются водородные связи [12]. Основные продуценты коллагена – фибробласты. Коллаген является компонентом экстрацеллюлярного матрикса [15].

Выявление коллагенов проводят путем иммуногистохимической реакции с использованием моноклональных антител [11]. Наиболее крупный класс коллагенов – интерстициальные (фибриллярные) коллагены I, II,

III, V, XI типов. Предел их прочности на разрыв аналогичен стальной проволоке.

Существуют коллагены со специфической структурной функцией, каковым является коллаген IV типа, продуцируемый эндотелиальными клетками базальной мембраны [15].

Выделяют также нефибриллярные коллагены (типы VI, VII, XIII) и короткоцепочечные коллагены (типы VIII, X).

Уникальные свойства каждого из них позволяют тканям, которые они формируют, выполнять определенные функции. Наибольшей механической прочностью обладает коллаген I типа, являющийся самым распространенным гликопротеином в организме человека и животных. При нарушениях формирования ворсинчатого дерева плаценты, а именно при варианте хаотичных склерозированных ворсин, когда идет преимущественное образование промежуточных ветвей при недостаточном образовании терминальных ворсин, в строме ворсин происходит избыточное накопление интерстициальных коллагенов [3]. Коллаген III типа – важный поддерживающий компонент соединительной ткани легких, кровеносных сосудов и кишечника. Он характерен также для эмбриональной кожи плода и стенок кровеносных сосудов. Коллаген IV типа играет определяющую роль в сохранении целостности эпителиальных и эндотелиальных клеточных оболочек, где в нормальных условиях наблюдается его максимальная экспрессия. Этот коллаген обладает высоким содержанием аминокислоты лизин, которая не встречается в других типах коллагена и не подвергается дезаминированию. Повышенной выработке лизина способствуют гипоксия, инфекции, передающиеся половым путем, и резкие гормональные колебания [15]. Эластические свойства коллагена IV типа позволяют сосудам адаптивно деформироваться в широких пределах. В патологических условиях он заменяет собой коллагены I и III типов, которые выполняют структурообразующие функции [14].

Как известно, основным структурным коллагеном, образующим каркас плаценты, является коллаген I типа. Он экспрессируется в якорных и базальных частях ворсин. При выраженной задержке роста плода в центральной зоне коллаген I типа мало экспрессирован и не жестко поддерживает структуру. В парацентральных зонах он экспрессирован в самих ворсинах, но преимущественно в их центральной части, тогда как в периферических зонах котиленонов не экспрессируется. В краевых зонах экспрессия коллагена I типа также происходит в центральной части ворсин, но в меньшей степени по сравнению с парацентральной зоной [13].

Все это является свидетельством недостаточной экспрессии коллагена в центральной части плаценты и

НОСИТЕ НА ЗДОРОВЬЕ!



Магнерот рекомендован*:

- ✓ при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах
- ✓ для профилактики и лечения гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии
- ✓ для лечения мышечных судорог ног у беременных

* Кулаков В.И. «Применение Магнерота в акушерской практике». Инструктивное письмо №97 от 09.06.2006 Российского общества акушеров-гинекологов.

Сделано в Германии

говорит о нестабильности ее структуры в этом участке. Там, где не развита сеть коллагена, речь идет о нарушении развития плаценты, когда жесткая коллагеновая структура плохо развита в центральной зоне и достаточно хорошо в ворсинчатом дереве парацентральных и краевых зон.

Коллаген III типа распределен в плаценте крайне неравномерно. Как в парацентральных, так и в краевых зонах обнаружены участки плаценты, где его экспрессия полностью отсутствовала. Использование количественной микротонометрии показало, что присутствие коллагена III типа в различных участках плаценты может различаться в 2–4 раза. Это означает, что наиболее вероятная адаптивная изменчивость морфологической структуры плаценты может быть связана с дифференциальной зональностью экспрессии коллагена III типа. Учитывая, что коллаген III типа является характерным для эмбриональной кожи плода и стенок кровеносных сосудов, его распределение в плаценте носило явно необычный характер и клинически коррелировало с рождением детей в состоянии асфиксии.

Анализ иммуногистохимических исследований, проведенных в зависимости от перинатального исхода, обнаруживает тенденции, связанные с экспрессией коллагена III типа, аналогичные уже описанным при гипоксии плода в родах и асфиксии при рождении. В то же время выявлены определенные закономерности в отношении коллагена IV типа, который считается самым стабильным и однородно распределяющимся в ворсинах плаценты от центральной до краевой зон. Экспрессируясь в стенках капилляров и сосудов, он традиционно считается коллагеном сосудистого русла. Однако этот процесс происходит не только вокруг сосуда, расположенного внутри ворсины, но и в мезенхимальной стенке ворсин. Это повышает эластическую прочность ворсин, но при отсутствии коллагенов I и III типов уменьшает механическую стабильность котиледонов. Экспрессия коллагена IV типа связана с патогенетическими процессами в плаценте, что наиболее четко прослеживается в плацентах детей с неблагоприятным течением периода ранней неонатальной адаптации. Большое количество этого коллагена обнаружено в краевых очагах инволюции плаценты. В случае разрушения ворсинчатого дерева коллаген IV типа обнаруживается в фибрине и разрушенных ворсинах. Таким образом, коллаген IV типа является основным компонентом разрушенных участков плаценты, что, вероятно, позволяет ей сохранять эластичность [13].

Использование моноклональных антител для выявления коллагенов I, III и IV типов в плаценте показало, что сниженная или аномальная экспрессия коллагена I и III типов препятствует созданию жесткого плацентарного каркаса. У коллагена III типа отмечена максимальная топологическая вариабельность экспрессии, которая проявляется в том, что его синтез различается в центральной, парацентральной и краевой зонах ворсин плаценты в несколько раз. В некоторых участках плаценты коллаген III типа может отсутствовать. Коллаген IV типа обнаруживается в краевых очагах инволюции плаценты. Замена структурообразующие коллагены I и III типов, он выступает в качестве индикатора компенсации. Наличие этого типа коллагена свидетельствует, что компенсаторные механизмы плода накануне родоразрешения находились под угрозой срыва. Все это определяет тяжесть ПН, влияя в конечном итоге на исход беременности для плода и новорожденного [11].

В настоящее время акушерские осложнения при НДСТ связывают с наличием эндокринного дисбаланса и

дефицитом магния [10, 19, 20]. Известно, что ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма. В условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген, являющийся структурным элементом соединительной ткани [9].

Дефицит магния – синдром, обусловленный снижением внутриклеточного содержания магния в различных органах и системах. С 1995 г. ВОЗ классифицирует недостаточность магния как заболевание, имеющее свой код (E61.3). По данным различных европейских исследований установлено, что дефицитом магния страдают от 25% до 40% населения.

Дефицит магния подтвержден при первичном пролапсе митрального клапана [6], и на практике доказана эффективность препаратов магния при данной патологии. С дефицитом магния сопряжены такие осложнения беременности и родов, как угроза преждевременных родов, преэклампсия и эклампсия [18, 23]. Показано, что дефицит магния может выступать причиной задержки внутриутробного развития плода [23] и ухудшения выживаемости потомства [22].

Велика биологическая роль магния. Прежде всего, он является регулятором биохимических процессов. Установлено наличие более 290 генов и белковых соединений, которые способны связывать ион магния как кофактор множества ферментов, участвующих более чем в 300 внутриклеточных биохимических реакциях: гидролизе АТФ, регуляции гликолиза, уменьшение накопления лактата, фиксации иона калия в клетке. Магний активно участвует в регуляции внутриклеточных процессов. Его ионы стабилизируют структуру транспортной РНК, контролирующей общую скорость синтеза белков. Обеспечение нормальной структуры и функции нервных клеток позволяет магнию контролировать деятельность центральной и периферической нервной системы, включая психоэмоциональную сферу. В «компетенцию» магния входят также поддержание нормального липидного спектра, участие в обеспечении ответа тканей на инсулин, торможение гормона паращитовидной железы. Магний является антагонистом кальция и оказывает противоположные ему воздействия на всех субклеточных структурах миоцита: саркомерме, саркоплазматическом ретикулуме, митохондриях, сократительных элементах.

Суточная потребность в магнии у женщин составляет 300 мг, у мужчин – 350–400 мг. Суточная потребность беременных и кормящих женщин приравнивается к таковой у спортсменов и составляет 450–500 мг.

Повышенная потребность в магнии во время беременности возникает в силу целого ряда изменений в организме: увеличения массы матки от 100 до 1000 г, увеличения объема молочных желез, возрастания общей массы крови (из-за роста количества эритроцитов) на 20–30%, повышения уровня эстрогенов, альдостерона, роста плаценты.

Клинические признаки дефицита магния проявляют себя мышечными подергиваниями и судорогами, чаще в икроножных мышцах, аритмиями, обменными нарушениями: кальцификацией суставов, связанного аппарата, «старением» костей, кальцификацией атеросклеротических бляшек, камнеобразованием в желчных путях и почках. Наиболее яркое проявление обменных нарушений у беременных – кальцификация плаценты. Поскольку именно плацента является лидирующим органом с максимальной концентрацией магния, его дефицит у беременной в первую очередь сказывается именно на функции плаценты.

При таком серьезном гестационном осложнении, как преэклампсия, дефицит магния клинически проявляется себя повышением АД, протеинурией, судорогами, повышением тонуса матки, болями в спине и в пояснице, болями и чувством тяжести в тазовом отделе. Склонность к отекам также появляется вследствие дисбаланса натрия-калия и магния-кальция.

Дефицит магния у плода ведет к самопроизвольным абортam и преждевременным родам. При тяжелой преэклампсии у плода возникает глубокий магниевый дефицит.

Все это является свидетельством необходимости проведения коррекции магниевой недостаточности у беременных и определяет показания для лечения. К показаниям для проведения магниевой терапии у беременных следует отнести преэклампсию, угрозу прерывания беременности, ПН, гиповитаминоз D, частые и многократные роды.

Эффективность препаратов магния продемонстрирована результатами многочисленных исследований. Особое место среди современных препаратов магния занимает **Магнерот**, в состав которого входят магний и оротовая кислота. Если магний выполняет функции регулятора биохимических и внутриклеточных репаративных процессов, антагониста кальция, регулятора мембранного транспорта и электролитного баланса, то оротовая кислота ответвенна за синтез пиримидиновых оснований, ДНК и РНК, ферментов и сократительных элементов миоцитов. Помимо всего она выполняет роль проводника ионов магния в клетку. Таблетка Магнерота соответствует 500 мг магния оротата (32,8 мг магния). Схема назначения препарата: по 2 таблетки 3 р./сут в течение 1 нед., затем по 1 таблетке 2–3 р./сут ежедневно. Продолжительность курса лечения не должна быть менее 4–6 нед. При необходимости Магнерот может применяться длительное время. Принимаются таблетки внутрь, до еды. Их следует запить небольшим количеством жидкости.

В 2006 г. Российским обществом акушеров-гинекологов было издано инструктивное письмо по применению Магнерота в акушерской практике. Согласно опубликованным данным, препарат магния следует назначать в качестве базисной терапии практически всем беременным с привычным невынашиванием беременности. Его применение способствует снижению случаев прерывания беременности и преждевременных родов. Препарат может применяться в течение всей беременности.

Особое место Магнерот занимает при лечении артериальной гипертензии (АГ) [4]. По своей гипотензивной активности препараты магния оказались сопоставимы с метилдопой, относящейся к препаратам первой линии при лечении АГ у беременных. Гипотензивный эффект магния связан со снижением периферического сосудистого сопротивления и уменьшением сократительной способности миокарда, а также с опосредованным действием ионов магния на кальциевые каналы. Терапия Магнеротом в течение 2 нед. при гестационной АГ оказывает отчетливый гипотензивный эффект, обеспечивая профилактику АГ и развития преэклампсии.

Магнерот находит применение при лечении судорог икроножных мышц [24]. Международный стандарт лечения кальций-магниевых дефицита (судороги) при беременности предполагает проведение магниевой терапии в течение 2 нед. с последующим переходом на препараты кальция. Длительность терапии составляет не менее 2 мес.

Таким образом, привычное невынашивание беременности и преэклампсия являются типичными патоло-

гическими комплексами, ассоциированными с ПН. ПН возникает в результате нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов плаценты в сочетании с циркуляторными расстройствами и инволюционно-дистрофическими процессами. В формировании ПН определенное значение имеет коллагенообразование. Генерализованный характер поражения соединительной ткани, связанный с дефицитом магния и вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы, не может не отразиться на течении беременности и родов, что требует медикаментозной компенсации. К оптимальным средствам медикаментозной коррекции следует отнести препарат Магнерот.

Литература

1. Буянова С.Н., Савельев С.В., Гришин В.Л., Сенчакова Т.Н. Некоторые аспекты патогенеза пролапса гениталий // *Акушерство и гинекология*. 2001. №3. С. 39–43.
2. Викторова И.А., Нечаева Г.И. Синдром Марфана в практике терапевта и семейного врача: диагностика, тактика ведения, лечение, беременность и роды // *PMJ*. 2004. Т. 12. № 2.
3. Волощук И.Н. Морфологические основы и патогенез плацентарной недостаточности: Автореф...дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 48 с.
4. Громова О.А. и др. Магнезиальная терапия в акушерстве: взгляд на проблему // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008. № 7(4). С. 250.
5. Евсеева М.Е., Аксененко В.А., Павлов К.Д. Особенности течения беременности у женщин с синдромом дисплазии соединительной ткани // *Матер. 6-го Рос. форума «Мать и дитя»*. М., октябрь 2004. С. 73–74.
6. Елисеева И.В. Клинико-функциональные особенности соматического состояния и течения родов у женщин с пролапсом митрального клапана. // *Клиническая медицина*. 2003. Т.81. №3. С. 22–24.
7. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб: Невский Диалект, 2000. 271с.
8. Клеменов А.В., Алексеева О.П., Востокова А.А. и др. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *PMJ*. 2003. Т. 11. № 28.
9. Колосков А.В. Мегакариocyты и фиброз костного мозга // *Гематология и трансфузиология*. 1997. Т. 42. № 1. С. 29–31.
10. Кошелева Н.Г. Роль гипомagneмии в акушерской патологии и методы ее коррекции // *Вестник Рос. ассоц. акуш.-гин.* 1999. № 1. С. 42–46.
11. Краснопольский В.И., Новикова С.В., Савельев С.В., Баринаева И.В. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности // *Российский вестник акушера-гинеколога*. М.: Медиасфера, 2007. Т. 7, № 5. С. 17–23.
12. Мазуров В.И. Биохимия коллагеновых белков. М.: Медицина, 1974.
13. Новикова С.В. Современные проблемы родоразрешения женщин с фетоплацентарной недостаточностью: Автореф...дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 47 с.
14. Петрова В.Д. Недержание мочи у женщин (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение): Автореф. дис.... д-ра мед. наук. М., 2005. 48 с.
15. Савельев С.В., Буянова С.Н., Бабунашвили Е.Л., Мгелиашвили М.В. Определение роли коллагена IV типа в патогенезе миомы матки // *Рос. вестн. акуш.-гин.* 2005. Т. 5. № 4. С. 7–10.
16. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий // *Урология*. 2001. № 2. С. 25–30.
17. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Титченко Л.И. и др. Пролапс митрального клапана как один из фенотипических маркеров генерализованной дисплазии соединительной ткани у женщин с выпадением половых органов // *Рос. мед. вестн.* 2001. № 3. С. 41–46.
18. Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М. Восполнение дефицита магния в комплексной терапии пациенток с угрозой прерывания беременности // *Трудный пациент*. 2005. № 2. Т. 3. С. 20–23.
19. Школьникова М.А., Чупрова С.Н., Калинин Л.А. и др. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов: Пособие для врачей. М.: Медпрактика, 2002.
20. Gude N.M., Stevenson J.L., Moses E.K., King R.G. Magnesium regulates hypoxia-stimulated apoptosis in the human placenta // *Clin. Sci*. 2000. Vol. 98. № 4. P. 375–380.
21. Lipscomb K.J., Smith J.C., Clarke B. et al. Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome // *Br. J. Obstet. Gynaec.* 1997. № 104. P. 201–206.
22. Taber E.B., Tan L., Chao C.R. et al. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia. // *Am. J. Obstet. Gynec.* 2002. Vol. 186. № 5. P. 1017–1021.
23. Tan Y., Zhang W., Lu B. Treatment of intrauterine growth retardation with magnesium sulfate. // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000. Vol. 35. № 11. P. 664–666.
24. Yung G.L., Jewell D/ Interventions for legcramps in pregnancy/ *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002 (1): CD 000121.

Влияние клинико-социальных факторов ВИЧ-инфицированных женщин на риск перинатальной передачи ВИЧ

к.м.н. И.Б. Латышева, к.м.н. К.Н. Додонов, профессор Е.Е. Воронин

ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница»

Научно-практический центр по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей Минздрава России, Санкт-Петербург

Введение

С начала XXI в. серьезной проблемой для мирового общественного здравоохранения является увеличение числа лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). По оценкам экспертов ВОЗ и ЮНЕЙДС, на конец 2011 г. во всем мире проживало примерно 34 млн ВИЧ-инфицированных, а глобальный показатель распространенности ВИЧ-инфекции составил 0,8% [9]. Несмотря на то, что 70% ВИЧ-инфицированных проживают на Африканском континенте, в странах Восточной Европы и Центральной Азии масштабы распространения ВИЧ также достаточно широки: там зарегистрировано 0,9 млн ВИЧ-инфицированных, что составляет 1% населения [9].

Российская Федерация относится к странам, где эпидемическое распространение ВИЧ-инфекции продолжает прогрессировать. В течение 2012 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации увеличилось на 10,7%. Общее число ВИЧ-инфицированных россиян, зарегистрированных в Российской Федерации до 31 декабря 2012 г., увеличилось более чем в 2 раза с 2005 г. и составило 720 014 человек [10].

С начала 2000-х гг. наблюдается феминизация эпидемии ВИЧ на территории Российской Федерации, обусловленная активизацией гетеросексуального пути передачи инфекции [6, 11]. Подавляющее большинство женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией, находятся в активном репродуктивном возрасте (1,2% – в возрасте 25–34 года), что объясняет нарастание частоты выявления ВИЧ-инфекции у беременных женщин [10]. Удельный вес беременных женщин с ВИЧ-инфекцией за последние 10 лет увеличился в 2 раза [6, 10], а в некоторых регионах РФ – и более [10]. В связи с этим ежегодно возрастает число детей, рожденных ВИЧ-инфицированными беременными [5, 11]. Это влечет за собой проблему распространения ВИЧ-инфекции от матери ребенку. В настоящее время таких детей насчитывается свыше 80 тыс., из них с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции – 5280 детей [5]. Вероятность передачи ВИЧ от матери ребенку без проведения профилактики составляет 20–40% [3]. Современные методы профилактики позволяют значительно снизить риск заражения ребенка. В экономически развитых странах и странах со средним достатком благодаря превентивным мероприятиям (профилактика в период беременности, родов и новорожденному) удалось снизить процент вертикальной трансмиссии ВИЧ до 2% [3, 13].

Наибольший риск заражения ребенка регистрируется у женщин без дородового наблюдения, поступающих на роды с неустановленным ВИЧ-статусом, в связи с наличием высокой вирусной нагрузки ВИЧ, являю-

щимся наиболее важным фактором риска [3]. Это определяет актуальность выявления факторов, влияющих на отсутствие антенатальной помощи и риск передачи ВИЧ вертикальным путем.

Материалы и методы

Проведен метаанализ данных о 82 756 ВИЧ-инфицированных беременных, родивших детей на территории РФ в период с 1996 по 2012 г. Анализ проводился по учетным формам № 309, регламентированным приказом Минздрава России от 16.09.2003 № 442 «Об утверждении учетных форм для регистрации детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями», поступивших в ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава РФ (Федеральный научно-практический центр по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей) из регионов Российской Федерации. Оценка медицинской документации производилась по следующим разделам: медико-социальные характеристики ВИЧ-инфицированных беременных в РФ, охват диспансерным наблюдением беременных женщин с ВИЧ-инфекцией, сроки постановки на учет в женские консультации, диагностика заболевания у ВИЧ-инфицированных женщин, охват химиопрофилактикой, сроки начала приема антиретровирусных препаратов. Сравнительные данные по вышеперечисленным разделам анализировались за период с 2006 по 2012 г. В связи с тем, что оценивались данные из поступивших учетных форм, при отсутствии заполнения какого-либо показателя это учитывалось в категории «нет данных».

Результаты и их анализ

В сфере профилактики ВИЧ-инфекции в России за последние годы достигнуты значительные позитивные результаты и созданы предпосылки для того, чтобы свести к минимуму возможность передачи ВИЧ-инфекции. Количество новых случаев ВИЧ среди детей уменьшается, но, несмотря на многочисленные успехи, такие случаи продолжают регистрироваться.

Использование антиретровирусной терапии для снижения передачи ВИЧ от матери к ребенку обусловило существенный прогресс в предотвращении инфицирования детей ВИЧ.

По современным стандартам антиретровирусные препараты для профилактики должны быть назначены ВИЧ-инфицированной беременной сразу после окончания первого триместра, если у женщины отсутствуют показания для лечения заболевания [3].

В РФ достигнуты значительные успехи в увеличении охвата диспансерным наблюдением и профилактикой беременных женщин и рожденных ими детей.

Многие женщины, желая иметь здоровых детей, обращаются в медицинские учреждения для дородового наблюдения. Мы видим ощутимый рост обращаемости в женские консультации за последние годы. Так, в 2012 г. уже 88% ВИЧ-инфицированных беременных обратились за медицинской помощью в женские консультации. Процент беременных без антенатальной помощи снизился с 21% в 2006 г. до 12% в 2012 г. Несмотря на то, что доля этих женщин за 6 лет сократилась почти в 2 раза, она остается неизменной уже в течение 3-х лет. Это означает, что в течение последних 3-х лет ежегодно возрастает абсолютное число ВИЧ-инфицированных беременных, не встающих на диспансерный учет. В 2012 г. в РФ таких женщин насчитывалось около 1500.

Для выявления причин отсутствия обращаемости в женские консультации проанализированы группы беременных женщин с ВИЧ-инфекцией:

1. ВИЧ-инфицированные женщины, осознанно сохраняющие беременность, регулярно наблюдающиеся у врача акушера-гинеколога, ВИЧ-статус у которых был установлен до наступления беременности или на ранних сроках.

2. Не состоящие на учете и не наблюдающиеся во время беременности.

Проблемы с диспансеризацией по беременности, своевременным взятием женщины на учет в женскую консультацию, назначением профилактики в адекватные сроки в большей степени связаны с последней группой ВИЧ-инфицированных беременных.

Работа со второй группой беременных также достаточно сложна и требует быстрых и оперативных действий медицинского персонала, а также их пристального внимания и контроля выполнения рекомендаций. Но, несмотря на имеющиеся сложности, за последние годы выявляется положительная динамика показателей. Доля беременных с ВИЧ-инфекцией, поступивших на роды без диспансерного наблюдения в женских консультациях, в 2012 г. снизилась в 1,9 раза по сравнению с 2006 г. (21%) и регистрировалась на уровне 11%.

Известно, в РФ, так же как и во всем мире, в основном инфицируются дети у матерей, не состоявших на диспансерном учете или не получающих химиопрофилактику. По

данным нашего анализа, за период с 2009 по 2011 г. риск инфицирования у женщин без дородового наблюдения оказывается в 4 раза выше, чем у детей женщин с антенатальной помощью (12% и 2,9% соответственно).

Установлено, что в РФ в 2012 г. среди всех беременных женщин с ВИЧ-инфекцией в 1/3 случаев заражение произошло при употреблении наркотических препаратов. Данные за последние 5 лет по РФ свидетельствуют, что среди женщин без дородового наблюдения употребление наркотиков было в 5 раз более распространено (60% и 12%). Женщины без дородового наблюдения в 65% случаев являлись активными наркопотребителями в 2009 г., в 2012 г. доля таких женщин несколько снизилась, но остается по-прежнему высокой – 51%. Как правило, провести полноценную профилактику в этих случаях практически невозможно, что неизменно сказывается на риске инфицирования ребенка.

Неблагоприятный социальный статус ВИЧ-положительной матери и отсутствие у нее дородового наблюдения снижают охват перинатальной профилактикой, способствуя поддержанию высокого уровня вируса в крови, и являются основными факторами риска передачи ВИЧ от матери ребенку, формируют низкую приверженность последующему наблюдению.

Нами проведен анализ социальных характеристик женщин без антенатальной помощи. Все ВИЧ-инфицированные беременные были разделены на 6 групп в зависимости от возраста. Проводилась оценка обращаемости в женскую консультацию в каждой возрастной группе. Выявлено, что беременные более старшего возраста реже встают на диспансерный учет. Женщины старше 40 лет в 2,8 раза реже обращаются в консультацию по сравнению с 18–21-летними (табл. 1).

Если рассмотреть обращаемость в женские консультации в зависимости от давности инфицирования женщины, то выявляется, что чаще всего встают на учет женщины с недавно, в течение 1–3-х лет, выявленной инфекцией (табл. 2). За последние 3 года реже обращались в женские консультации женщины со сроками инфицирования от 10 до 15 лет (10,3%).

Данные факты могут свидетельствовать, что не только наркозависимость может служить причиной от-

Таблица 1. Распределение по возрасту ВИЧ-инфицированных беременных без дородового наблюдения (%)

Группы	1	2	3	4	5	6
Возраст	До 18 лет	18–21	21–25	25–30	30–40	Старше 40
% отсутствия диспансерного учета	2,6	2,4	2,8	3,3	4,7	7,2*

* ($p < 0,05$) различия между 1 и 6 группой достоверны

Таблица 2. Распределение ВИЧ-инфицированных беременных без дородового наблюдения (%) в зависимости от давности инфицирования

Группы	1	2	3	4	5	6
Длительность ВИЧ	до 1 года	1–3 года	3–5 лет	5–10 лет	10–15 лет	>15 лет
% отсутствия диспансерного учета	7,6	5,5	8,8	8,0	10,3*	6,8

* ($p < 0,05$) различия между 2 и 5 группой достоверны

Таблица 3. Распределение беременных женщин с ВИЧ-инфекцией (%) по времени взятия на диспансерный учет в 2006–2012 гг.

Период	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
До 12 нед.	34	38	45	48	51	54	56
С 12 до 23 нед.	30	31	36	35	35	33	31
С 24 до 35 нед.	15	12	14	13	11	11	10
С 36 нед.	2	1	1	1	1	1	1
Нет данных	19	18	4	3	2	1	2

сутствия обращения за медицинской помощью. У женщин старшего возраста с длительным ВИЧ-анамнезом мы нередко можем наблюдать формирование психологических проблем, связанных как с продолжительным течением заболевания и формированием ВИЧ-энцефалопатии, особенно при отсутствии антиретровирусной терапии, так и с гормональным дисбалансом [14].

Кроме того, для своевременного начала приема антиретровирусных препаратов важно обращение женщины в женскую консультацию в ранние сроки беременности.

Анализ полученных учетных форм показал, что в 2012 г. в течение первого триместра беременности в женские консультации обратились 56% ВИЧ-инфицированных беременных (табл. 3). Этот показатель за последние 6 лет вырос в 1,6 раза. Более 1/3 беременных с ВИЧ встают на диспансерный учет с 12 до 24 нед. беременности. Доля женщин с ВИЧ-инфекцией, вставших на диспансерный учет в поздние сроки беременности после 36 нед., не превышает 1% на протяжении последних 5 лет.

Для сравнения нами проанализированы сроки постановки на учет женщин, которым было известно об их ВИЧ-статусе до наступления беременности. Как следует из таблицы 4, большинство этих беременных также стремились обратиться к врачу в ранние сроки – до 12 нед. Еще 1/3 женщин пришли в консультацию во втором триместре. Однако 11% женщин, даже зная о наличии ВИЧ-инфекции, обратились только в третьем триместре беременности. Кроме того, часть женщин, знающих свой диагноз (10% от всех беременных с ВИЧ), ежегодно не встают на диспансерный учет в женские консультации во время беременности.

Главной целью дородового наблюдения ВИЧ-инфицированных беременных является своевременное назначение специфической профилактики. Всего в РФ в 2012 г. 80% ВИЧ-инфицированных беременных получили антиретровирусные препараты во время беременности, этот показатель значительно вырос за последние 6 лет (62% в 2006 г.). Безусловно, стабильно сохраняющийся процент женщин, не встающих на диспансерный учет по беременности, затрудняет дальнейший рост охвата первым этапом химиопрофилактики. При этом также установлено, что часть женщин, обратившихся за медицинской помощью, тоже не получили профилактику во время беременности. В основном это женщины, вставшие поздно на учет – в третьем триместре беременности. Но тем не менее 4% женщин, наблюдавшихся с первого триместра, и 7% женщин – со второго триместра, также не получили антиретровирусные препараты. В 32% случаев причиной этого является активное потребление наркотиков (табл. 5).

Нами проанализированы исходы перинатального контакта с ВИЧ у детей, рожденных за последние 5 лет. Влияние потребления наркотиков не подлежит сомнению и, если мы рассмотрим ВИЧ-позитивных детей, то у 55% из них мать имеет стаж активного потребления наркотических

препаратов. В то время как у детей без ВИЧ-инфекции только в 17% ($p < 0,01$) мать была наркозависимой.

Неблагоприятный социальный статус, наличие алкогольной и наркотической зависимости привели не только к снижению охвата диспансерным наблюдением и химиопрофилактикой во время беременности, но и в значительной степени влияли на дальнейшую судьбу ребенка. Так, более четверти матерей (25,7%), не наблюдавшихся в женской консультации, отказались от своего ребенка сразу после рождения. Данный показатель в группе матерей с дородовым наблюдением в женской консультации был достоверно ниже – 0,2% ($p < 0,01$). Очевидно, что у многих женщин без дородового наблюдения беременность является незапланированной и нежеланной.

Известно, что риск перинатального инфицирования будущего ребенка напрямую зависит от сроков начала приема антиретровирусных препаратов во время беременности, т. к. для успешного снижения высокого уровня вирусной нагрузки требуется не менее 24 нед. По результатам нашего анализа за последние 5 лет, установлено, что количество детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией увеличивается более чем в 2 раза при начале профилактики в конце второго триместра беременности по сравнению со стартом антиретровирусной терапии в начале первого триместра, и в 5 и более раз – при начале профилактики в третьем триместре (рис. 1).

За последние 5 лет более чем 11 тыс. женщин в РФ начали химиопрофилактику в поздние сроки, когда риск инфицирования увеличивается в 5 и более раз. Более 7 тыс. женщин вообще не получили антиретровирусные

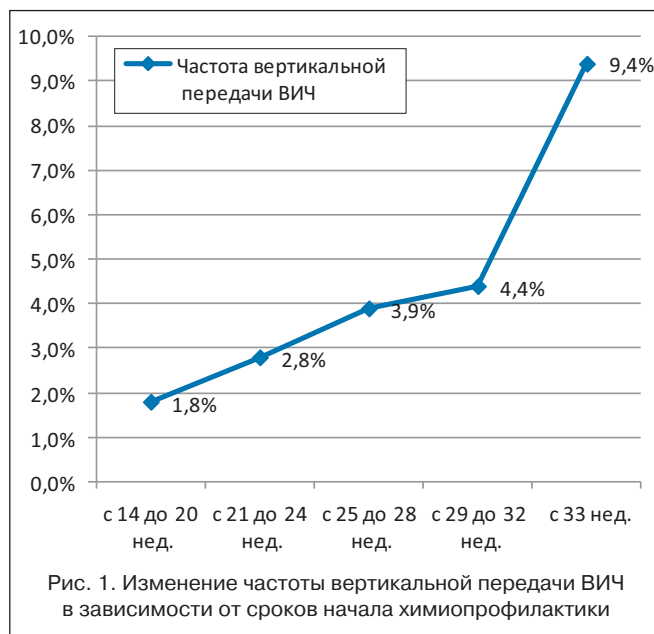


Рис. 1. Изменение частоты вертикальной передачи ВИЧ в зависимости от сроков начала химиопрофилактики

Таблица 4. Распределение беременных ВИЧ-инфицированных женщин с известным ВИЧ-статусом (%) по времени взятия на диспансерный учет в 2012 г.

2012 г.	до 12 нед.	с 12 до 23 нед.	с 24 до 35 нед.	с 36 нед.	Нет данных
Все беременные, %	56	31	10	1	2
Беременные с известным ВИЧ-статусом, %	45	28	10	1	5

Таблица 5. Распределение ВИЧ-инфицированных беременных без химиопрофилактики во время беременности (%) в зависимости от сроков их обращения в женскую консультацию

Группы	1	2	3
Сроки обращения	Первый триместр	Второй триместр	Третий триместр
% отсутствия первого этапа химиопрофилактики	4	7	33*

* ($p < 0,01$) различия между 1 и 3 группами, между 2 и 3 группами

препараты во время беременности. У женщин, не получивших антиретровирусные препараты во время беременности, регистрируется наибольшая вероятность инфицирования ребенка, которая составила 12% за период с 2006 по 2012 г.

Особой проблемой следует считать тот факт, что 5429 женщин состояли на учете, но не получили антиретровирусную терапию. Все эти упущенные возможности могут иметь непоправимые последствия.

Заключение

Эпидемическое распространение ВИЧ-инфекции в Российской Федерации привело к заражению не только значительного числа взрослого населения, но и детей в связи с ростом числа родов у ВИЧ-инфицированных женщин. Для снижения риска инфицирования будущих детей необходимо эффективное проведение диспансеризации беременных женщин в женских консультациях. Усилиями акушерско-гинекологической службы, специалистов центров СПИДа достигнуты значительные сдвиги в организации диспансерного наблюдения ВИЧ-инфицированных беременных. За последние 6 лет возросла доля женщин с ВИЧ-инфекцией, обращающихся за медицинской помощью в женские консультации, в т. ч. на ранних сроках беременности. Однако, несмотря на отмеченное улучшение, значительное число ВИЧ-инфицированных женщин еще не охвачены диспансерным наблюдением во время беременности. В этом плане большое значение имеют совместные координированные действия акушеров-гинекологов, специалистов центров СПИДа, участковых терапевтов, социальных работников.

Выявлено, что, несмотря на возрастание доли женщин, заразившихся ВИЧ половым путем, доля социально-дезадаптированных женщин остается достаточно высокой. ВИЧ-инфицированные беременные без дородового наблюдения являются большой социальной проблемой, т. к. обуславливают наибольший риск

инфицирования будущих детей, а также высокий процент отказов от новорожденных.

Неблагоприятный социальный статус ВИЧ-позитивной матери и отсутствие у нее дородового наблюдения снижают охват перинатальной профилактикой, способствуя поддержанию высокого уровня вируса в крови, и являются основными факторами риска передачи ВИЧ от матери ребенку, формируют низкую приверженность последующему наблюдению. В этой группе женщин процент перинатальной трансмиссии более чем в 4 раза превышает показатель у женщин с дородовым наблюдением (15,4% и 2,9%). Употребление наркотиков во время беременности повышает риск инфицирования ребенка в 4 раза. Отсутствие дородового наблюдения, в большинстве случаев

ЗАЩИТА БУДУЩЕГО НАЧИНАЕТСЯ СЕГОДНЯ



препарат первого выбора
КАЛЕТРА
(лопинавир/ритонавир) таблетки

- Быстрый прирост CD 4+ клеток вне зависимости от исходного уровня¹
- Доказанная долгосрочная вирусологическая и иммунологическая эффективность²
- Низкий риск развития резистентности³
- Безопасность для пациентов с сопутствующими заболеваниями⁴

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КАЛЕТРА

Калетра (Лопинавир/Ритонавир). Таблетки покрыты пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит: 200 мг лопинавира и 300 мг ритонавира. **Номер регистрационного удостоверения: ПЧР-000339/08.** Калетра содержит лопинавир, который является ингибитором протеазы ВИЧ-1 и ВИЧ-2 и ритонавир, который ингибирует метаболизм лопинавира в печени. **Показания к применению:** синдром приобретенного иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекция) у взрослых и детей от 3 лет, в составе комбинированной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к лопинавиру, ритонавиру или к вспомогательным компонентам препарата. Тяжелая печеночная недостаточность. Одновременное применение препаратов, клериды которых значительно зависят от метаболизма посредством изофермента CYP3A4: астемизола, бепридолина, терфенадина, мизодамола, триклозана, цизаприда, пимозиды, салметерола, сальметанола (только в случае лечения легочной гипертензии), верденафила, вориконозола, алкалоидов спорыньи (например, эрготамин и дигидроэрготамин, эрготамин и метилэрготамин), ингибиторов TMT-КоА редуктазы (ростастина, симvastатин, фосостатин), афузолина, фузидовой кислоты, амидарона. Применение с препаратами зверобоя, боцепривиром. Применение стандартной дозы препарата Калетра с рифампицином. Применение препарата Калетра и нелфинавира с низкой дозой ритонавира. Детский возраст до 3 лет (детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет назначать препарат в лекарственной форме «раствор для приема внутрь»). Применение препарата Калетра один раз в день в комбинации с карбомазилем, фенобарбиталом или фенитоином. Применение один раз в день в комбинации с препаратами эфавиренца, неврирапи, ампренавира или нелфинавира. **С осторожностью:** вирусный гепатит В и С. Широкое печеное. Легкая и средней степени тяжести печеночная недостаточность. Повышенная активность «печеночных» ферментов. Панкреатит. Гемифиллин А и В. Дислипидемия (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия). Пожилой возраст (старше 65 лет). Больные с органическими заболеваниями сердца, больные с расстройствами проводящей системы сердца в анамнезе или больные, принимающие препараты, удлиняющие интервал PR (также как верапамил или атазанавир). Одновременное применение с препаратами для лечения эректильной дисфункции, а именно с sildenafilом, тадафавилом. Применение с денитаном, розувастатином, аторвастатином, бупропионом, вдыхаемыми или вводимыми через нос глюкокортикостероидами (например, флутиказоном, будесонидом), антигистаминными препаратами (например, бепридолином, лордестаном, хлетиридином, дисетирином, рифампицином, ламотреджином, валпроатовой кислотой), применение с препаратами, удлиняющими интервал QT. **Беременность и период лактации:** во время беременности следует анализировать потенциальную пользу от приема препарата относительно возможного риска для матери и ребенка. Женщины следует прекратить грудное вскармливание. **Способ применения и дозы:** внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки Калетра следует принимать целиком, не разжевывая, не разламывая и не измельчая. **Взрослые:** Рекомендуемая доза препарата Калетра таблетки 200/50 мг составляет 400/100 мг (2 таблетки) два раза в день или 800/200 мг (4 таблетки) один раз в день у паци-

ентов с не более чем двумя мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру. Недостаточно данных для применения препарата Калетра один раз в день у пациентов с более чем двумя мутациями, связанными с развитием резистентности к лопинавиру. **Сопутствующая терапия:** прием препарата Калетра один раз в день при одностороннем приеме препаратов карбомазила, фенобарбитала или фенитоина противопоказан. Применение таблеток Калетра в сочетании с омепразолом и ранитидином не требует коррекции дозы. При одновременном приеме с препаратами эфавиренца, неврирапи, ампренавира или нелфинавира у пациентов, длительно принимающих противоретровирусные препараты при подозрении на снижение чувствительности к лопинавиру (на основании истории болезни или лабораторных исследований) необходимо увеличить дозы таблеток Калетра до 500/125 мг (две таблетки Калетра 200/50 мг + одна таблетка Калетра 100/25 мг) 2 раза в день. Прием таблеток Калетра один раз в день при одностороннем приеме препаратов эфавиренца, неврирапи, ампренавира или нелфинавира противопоказан. Дети: режим приема таблеток Калетра один раз в день у пациентов детского возраста не изучался. Доза таблеток Калетра для взрослых пациентов (400/100 мг дважды в день) без одностороннего применения эфавиренца, неврирапи, нелфинавира или ампренавира может применяться у детей с массой тела 35 кг и более или с площадью поверхности тела (ППТ) 1,4 м² и более. У детей с массой тела менее 35 кг и с площадью поверхности тела от 0,6 м² до 1,4 м² рекомендуется применять таблетки Калетра 100 мг + 25 мг для детей с ППТ менее 0,6 м² или младше 3 лет существует препарат Калетра в форме раствора для приема внутрь 80 мг + 20 мг/мл. **Побочное действие:** **взрослые.** Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом лопинавира/ритонавира, являлись диарея, тошнота, рвота, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. Диарея, тошнота и рвота могут возникать уже в начале терапии, в то время как гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия могут развиваться позднее. Умеренно выражены и серьезные побочные эффекты приведены ниже с указанием частоты (очень часто $\geq 1/10$, часто $\geq 1/100$, но $< 1/100$, нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/100$). Очень часто: диарея, тошнота, инфекции верхних дыхательных путей. Часто: реакции гиперчувствительности, в том числе крапивница и ангионевротический отек, рвота, боль в животе (верхних и нижних отделах), гастроэнтерит, колит, диспепсия, паразит, гастроэзофагеальный рефлюкс, геморрой, метворизм, вздутие живота, гепатит, гепатомегалия, холангит, стеноз печени, головная боль, мигрень, бессонница, нейротения, периферическая neuropatia, головокружение, тревожность, артериальная гипертензия, сыпь, в том числе макулопупулезная, липидострофия, в том числе истощение подожной жировой клетчатки в области лица, дерматит, экзема, себорейное высыпание, потливость в ночное время, зуд, скелетно-мышечная боль, в том числе артралгия и боль в спине, миалгия, мышечная слабость, спазмы мышц, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, снижение массы тела, снижение аппетита, сахарный диабет, повышенная недостаточность, эректильная дисфункция, аменорея, меноррагия, анемия, лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, инфекции нижних дыхательных путей, инфекции кожи и подкожной жировой клет-

чатки, в том числе целлюлит, фолликулит и фурункулез, слабость, астения. Нечасто: синдром восстановления иммунитета, запор, стоматит, язык слизистой оболочки полости рта, дуоденит, гастрит, желудочно-кишечное кровотечение, в том числе ректальное кровотечение, сухость во рту, язык желтый и кишечная, недержание кала, атрезия, судороги, тремор, цереброваскулярные нарушения, надувание сна, снижение либидо, атрофический, индуративный миозит, аритмическая блокада, недостаточность трехстворчатого клапана, тромбоз глубоких вен, алоpecia, калликулит, васкулит, радикулит, остеоневроз, повышение массы тела, пастозность, повышение аппетита, мужской гипогонадизм, гематурия, неврира, вестибулярное головокружение, шум в ушах, нарушение зрения. Изменение лабораторных показателей: увеличение концентрации глюкозы, молочной кислоты, общего холестерина, общего билирубина, триглицеридов, повышение активности сывороточной аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГТТ), липазы, амиллазы, креатинфосфокиназы, снижение концентрации неорганического фосфора, гемоглобина, снижение клериды креатинина. Дети. Профиль побочных эффектов у детей в возрасте от 6 месяцев до 12 лет был сходным с таковым у взрослых. Чаще всего наблюдались: сыпь, диспепсия, рвота, диарея. Со стороны лабораторных показателей у детей зарегистрированы следующие изменения: увеличение содержания общего билирубина, общего холестерина, повышение активности амиллазы, повышение активности АСТ, АЛТ, нейтропения, тромбоцитопения, повышение или понижение содержания натрия. При применении лопинавира/ритонавира был также зарегистрирован отдельный случай гепатита. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** диданозин, зидовудин, абакавир, тенофовир, неврирапи, эфавиренца, денитан, ампренавира, фосампренавира, индинавира, саквинавира, фелфинавира, ритонавира, тирамавира, теллавира, боцепривир, маравирок, фелфинавира, бепридолин, лидокаин, дигоксин, фенитин, индинавир, зидовудин, кларитромицин, дазатибид, нипотинил, винкристин, винблатин, варфарин, ривароксабан, бупропион, празодол, фенорбарбитал, фенобарбитал, карбомазил, ламотреджин, валпроатовая кислота, атомоксан, итраконазол, вориконозол, колихин, рифампицин, рифабутин, атозавон, дексаметазон, флуридон, будесонид, флутиказон, индинавир, инкарнадин, сиптанарин, тадафавил, верденафин, зверобой, продырявленный, повидонин, симvastатин, аторвастатин, розувастатин, циклоспорин, такролимус, сиропустин, метадон, бупропион, пероральные контрацептивы, противоопухолевые средства в форме пластыря, бозантин. Не ожидается клинически значимого взаимодействия: деслоретамин, валгепридин, омепразол, ранитидин, флувастатин, дапон, триптофан/сульфаметоксазол, азитромицин, флуаноксон, ставадин, лопинавир. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению. Информацию для медицинских работников (не для пациентов). Для получения полной информации о назначении препарата, пожалуйста, в Московское представительство 000 -366017 Лаборатории.

1. Landay A. et al. Clin Infect Dis. 2007; 44: 749-754
2. Murphy RL, da Silva BA, Hicks CB, et al. HIV Clin Trials. 2008;3:1-10
3. van Wyk J, Casajus J, Hogg K, Corti R, Maitland M, King M. XVIII International AIDS Conference, 2010, Vienna
4. Da Silva B. et al., XV IAC, Bangkok, Thailand, July 2004. MoP8B3285
PR-RU-ABB-KAL-65 (Sep/13)

обусловленное нежелательной беременностью, во много раз увеличивает процент отказов от детей.

Учитывая большой процент социально неблагополучных женщин, необходимо внедрять в работу центров СПИДа мобильные бригады, состоящие из педиатра, инфекциониста, психолога, социального работника, при необходимости – нарколога, для оказания помощи женщинам и детям на дому (установление психологического контакта с ними позволяет вернуть до 70% женщин в систему медицинского наблюдения). Социально-психологическое сопровождение на этапах дородового наблюдения, нахождения в родильном доме и после выписки позволит привлечь женщин к дородовому наблюдению, мотивировать на рождение здорового ребенка, обеспечит своевременную дородовую профилактику и профилактику в родах.

Проблемой является тот факт, что немалое число женщин с ВИЧ-инфекцией, которые знают о своем заболевании, встают на диспансерный учет в поздние сроки беременности. Так, каждая десятая женщина с установленным до беременности диагнозом обращается за медицинской помощью в третьем триместре беременности, что не позволяет начинать профилактику в регламентированные сроки, а 10% ВИЧ-инфицированных женщин вообще не обращаются в женские консультации, несмотря на наличие у них данного диагноза.

Кроме того, в последние годы распространение ВИЧ-инфекции вышло за рамки социально неблагополучных слоев общества, поразив многих женщин, не относящихся к группам риска. У этих женщин остаются нерешенными психологические проблемы, стигматизация в обществе, препятствующие обращению женщин за медицинской помощью. Нарастающая длительность течения ВИЧ-инфекции у женщин повышает частоту формирования ВИЧ-энцефалопатий, психологических дезадаптаций, особенно при отсутствии специфической терапии.

Высокий процент женщин, отказавшихся от своих детей при рождении, свидетельствует, что медико-социальные и психологические проблемы ВИЧ-инфицированных женщин далеки от разрешения и не могут не отразиться на качестве и эффективности проведения профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

Первоочередными мероприятиями по повышению качества оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным беременным, на наш взгляд, должны быть следующие:

- обеспечение преемственности и координации действий акушеров-гинекологов, специалистов центров СПИДа, участковых терапевтов, социальных работников для выявления ВИЧ-инфицированных беременных, в т. ч. асоциальных, с осуществлением активного патронажа на дому, с целью увеличения охвата диспансерным наблюдением женщин с ВИЧ-инфекцией. В основе всех профилактических мероприятий должен быть мультидисциплинарный подход. Необходимо усилить организационно-методическую и санитарно-просветительскую работу по выявлению ВИЧ-инфекции среди беременных женщин и своевременному взятию на диспансерный учет;

- соблюдение стандартов оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным, своевременное назначение антиретровирусной терапии для предотвращения негативного воздействия вируса на ЦНС;

- оказание своевременной психологической помощи ВИЧ-инфицированным женщинам с прицельной мотивацией на обращение за медицинской помощью при наступлении беременности, уменьшение стигмы и дискриминации;

- оказание качественной гинекологической помощи, включающей получение надежной контрацепции для защиты от нежелательной беременности;

- формирование единой региональной базы данных по всем ВИЧ-инфицированным беременным женщинам данного региона.

Внедрение вышеизложенных предложений позволит повысить качество диспансерного наблюдения за ВИЧ-инфицированными беременными, минимизировать отрицательное воздействие неблагоприятных вирусных и материнских факторов, будет способствовать снижению риска передачи возбудителя от матери ребенку.

Необходимо дальнейшее совершенствование системы мер обследования, профилактики и мониторинга среди социально неблагополучных женщин.

Литература

1. Вирус иммунодефицита человека – медицина: рук-во для врачей / Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. 751 с.
2. Рахманова А.Г., Виноградова В.В., Воронин Е.Е. и др. Химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку: метод. пособие для медицинской и социально-психологической службы. СПб., 2005. С. 8–9.
3. Афонина Л.Ю., Воронин Е.Е., Фомин Ю.А. и др. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку: клинический протокол // *Epidemiol. Infectious Diseases*. 2013. № 1. С. 1–16.
4. Воронин Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей. Клинико-организационные аспекты: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001.
5. Латышева И.Б., Воронин Е.Е., Садовникова В.Н. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территориях Российской Федерации в 1996–2008 гг.: информ. бюл. СПб.: ЮНИСЕФ, 2009. 36 с.
6. Широкова В.И., Садовникова В.Н., Чумакова О.В., Филиппов О.С. О заболеваемости ВИЧ-инфекцией у беременных женщин и детей и мерах по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции: методическое письмо Минздравсоцразвития РФ. М.: ЮНИСЕФ, 2009. 24 с.
7. Додонов К.Н. Проблемы диспансеризации и лечения ВИЧ-инфицированных детей: анализ ситуации в России // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2009. № 2. С. 50–54.
8. Терентьева Ж.В. Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями на территории Российской Федерации (1996–2006 гг.): информ. бюл. / Ж.В. Терентьева, Е.Е. Воронин, В.Н. Садовникова. СПб., 2007. Вып. 2.2. 32 с.
9. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. Geneva. UNAIDS 2012. [ЮНЭЙДС. Глобальный доклад: доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа, 2012 г. Женева, ЮНЭЙДС, 2012 г.] Материал размещен на сайте <http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012>
10. Справка Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии. <http://spid-vich.info/>
11. Аудит форм государственной статистики...
12. Латышева И.Б., Воронин Е.Е. Мониторинг и оценка мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку на территории РФ в 2006–2012 годах: информ. бюл. СПб.: МЗ, 2013. 43 с.
13. Guay L. A., Musoke P., Fleming T. et al. Intrapartum and neonatal single dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial // *Lancet*. 1999. Vol. 354 (9181). P. 795–802.
14. Беляева В.В. Консультирование при ВИЧ-инфекции: пособие для врачей всех специальностей / В.В. Беляева, В.В. Покровский, А.В. Кравченко. М., 2003. <http://www.harm-reduction.org/ru/images/stories/doc/Sekc>

Возможности применения растительного лекарственного препарата после эндопротезирования молочных желез

Профессор Л.С. Сотникова¹, профессор А.А. Сотников¹, профессор Е.В. Удут², к.м.н. О.С. Тонких³

¹ ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск

² ФБГУ «НИИ фармакологии» СО РАМН, Томск

³ ООО ЛДЦ «Международный институт биологических систем», Томск

Введение

На современном этапе среди косметических операций наибольшей популярностью пользуются техники по увеличению объема молочных желез, а из них единственным эффективным и безопасным методом является эндопротезирование. Выбор имплантатов определяется целью необходимой операции и предпочтением пациентки к тому или иному наполнителю. Единственным показанием к данной операции у женщин старше 18 лет является желание увеличить объем и улучшить форму молочных желез. Среди факторов риска при эндопротезировании молочных желез сегодня фигурируют: формирование рубцовой ткани вокруг протеза, протекание некоторых силиконовых протезов, реакции отторжения и снижение диагностической ценности маммографии.

В современной медицинской литературе практически не обсуждается вопрос наличия у пациенток дисгормональной патологии молочных желез до и в течение этого заболевания после эндопротезирования, в то время как доброкачественные заболевания молочных желез выявляются у 30% женщин в возрасте до 30 лет и у 60% – старше 40 лет. Наиболее часто наблюдается диффузная форма доброкачественной дисгормональной дисплазии молочных желез (№ 60 по МКБ-10), составляющая 60–80% в популяции. На современном этапе следует рассматривать мастопатию как фоновое заболевание для развития рака молочных желез. Также выявлена взаимосвязь между повышением риска рака молочной железы и масталгией. Возможный механизм: увеличение клеточной пролиферации, воздействие цитокинов на болевые рецепторы, увеличение факторов роста (по данным инф. бюл. NAMS от 15 января 2012 г.). Также боль в молочной железе во второй фазе цикла сопровождается повышением уровня пролактина и возникновением предменструального синдрома (ПМС).

С 2009 г. выявление и лечение доброкачественной патологии молочных желез входит в обязанности специалиста акушера-гинеколога (пр. № 623 от 24.09.2008 г., пр. № 808-н от 2.10.2009 г., пр. № 571-н от 1.11.2012 г.). Именно гинеколог должен стать для женщины первым специалистом для выбора дифференцированной тактики: ежегодное наблюдение, лечение диффузных форм мастопатии у гинеколога или направление к онкологу при выявлении узловых форм заболевания и рака молочных желез. Несомненно, что только ранняя диагностика патологии молочных желез на стадии диффузного дисгормонального процесса и проведение патогенетического лечения, а также наблюдение за этими пациентками действительно реализуют программу ранней профилактики рака молочной железы [1–3].

Основой для выявления патологии молочных желез является применение методов лучевой диагностики

(ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография, магнитно-резонансная томография (МРТ)). Известно, что диагностическая ценность метода маммографии после проведения эндопротезирования молочных желез значительно снижается. В практическом здравоохранении наиболее удобным и доступным диагностическим методом является УЗИ молочных желез. Однако на современном этапе мы имеем трудности, касающиеся интерпретации сонографических характеристик клинических форм диффузной мастопатии различными авторами, что затрудняет работу практикующего специалиста и не позволяет решить глобальную задачу, а именно – выполнить раннюю профилактику развития рака молочных желез. В настоящее время МРТ без контрастного усиления является методом выбора для выявления осложнений после установки имплантатов в молочные железы. Точность данного метода, по данным литературы, превышает все прочие методы лучевой диагностики (чувствительность – 90%, специфичность – свыше 90%). С помощью МРТ-исследования можно одновременно оценить состояние регионарных лимфатических узлов, в т. ч. и ретроахиллярных [4, 5].

Диагностика дисгормональной патологии молочных желез, правильная интерпретация полученных клинико-анамнестических и лабораторных показателей, данных лучевых методов исследования, а также определение формы мастопатии у каждой конкретной пациентки являются актуальными. Эта проблема ежедневно возникает у многих специалистов (гинекологов, онкологов, врачей лучевой диагностики). Однако в практике пластических хирургов вопрос наличия или отсутствия фонового заболевания молочных желез не обсуждается. С юридической точки зрения сегодня контролируется качество удовлетворения единственной потребности пациентки – это увеличение объема органа. Следует ли лечить мастопатию перед эндопротезированием молочных желез? Что является терапией выбора у пациенток с мастопатией, перенесших эндопротезирование? Есть ли препарат для снижения риска развития дисгормональной патологии у пациенток после косметических операций на молочной железе? В настоящее время получение ответов на эти вопросы является запросом современного состояния знаний и ответственности относительно столь значимого для качества и количества лет жизни органа женской репродуктивной системы – молочной железы.

Цель исследования: оценка эффективности препарата Мастодион в терапии доброкачественной дисплазии молочных желез (№ 60 по МКБ-10) при их эндопротезировании.

Материал и методы

В рамках целевой межведомственной научно-практической программы «Здоровье женщины» – совместного проекта СибГМУ и НИИ фармакологии РАМН (руководитель – проф. Л.С. Сотникова) за период с 2009 по 2013 г. обследовано 85 женщин репродуктивного возраста до и после эндопротезирования молочных желез. Основную группу составили 58 пациенток, имеющих в соответствии с клинко-рентгенологической классификацией Н.И. Рожковой (1993) диагноз: диффузная дисгормональная дисплазия молочных желез (ДДДМЖ). Наличие дисгормональной патологии молочных желез верифицировалось с помощью УЗИ с использованием линейного датчика 14 МГц с применением цветового и энергетического доплеровского картирования в первую фазу менструального цикла (5–10 день), пациенткам старше 35 лет – с дополнительным выполнением рентгенологической маммографии. Полученные эхографические показатели позволили разделить пациенток с ДДДМЖ на три клинических группы:

I группа (n=21) – с преобладанием железистого компонента;

II группа (n=19) – с преобладанием кистозного компонента;

III группа (n=18) – с преобладанием фиброзного компонента.

Всем пациенткам в ходе клинического исследования также было произведено МРТ-исследование молочных желез на 5–12-й день менструального цикла на аппарате Siemens Magnetom, 1 Тл. с использованием специальной поверхностной катушки (brest coil), которая позволяет проводить одномоментное исследование обеих молочных желез с применением билатеральной дозированной компрессии с целью исключения двигательных артефактов. Толщина срезов составляла от 1,5 до 4 мм. Для первичной оценки состояния молочных желез использовались T2 тонкие срезы (до 2 мм) в аксиальной проекции и T2 stir – в корональной проекции.

С применением разработанной нами диагностической математической модели проведена оценка эффективности терапии ДДДМЖ лекарственным препаратом **Мастодион** («Бионорика СЕ», Германия). Клиническое исследование (фаза IV) было проспективным (параллельные группы) рандомизированным (метод «случай-контроль») и моноцентровым. Основным препаратом для лечения мастопатии у 33 пациенток из основной группы являлся препарат Мастодион (капли для приема внутрь) в суточной дозе 60 капель курсом 12 нед. и дальнейшим сроком наблюдения до 24 нед. (6 мес.). Группа сравнения была сформирована из 25 пациенток основной группы, не получавших консервативное лечение. Контрольную группу составили 27 практически здоровых женщин, сопоставимых с основной группой по возрасту, без соматической, маммологической и гинекологической патологии. В течение исследования рандомизированные пациентки с ДДДМЖ наносили врачу 4 плановых визита – до начала исследования (визит 0), в начале лечения (визит 1), через 3 мес. после начала лечения (визит 2) и через 6 мес. после окончания терапии (визит 3). У всех женщин было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Заключение этического комитета НИИ фармакологии СО РАМН №0311 от 21.11.2011 г.

Статистический анализ данных осуществлялся при помощи пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA).

Результаты и обсуждение

На современном этапе назрела необходимость создания и использования в практической медицине алгорит-

мов с целью получения диагностических коэффициентов, согласно современным требованиям доказательной медицины [6, 7]. Из всех показателей лучевых методов исследования молочных желез нами была построена последовательность, в которой признаки располагались в порядке убывания информативности. Затем для каждой формы ДДДМЖ по диагностическим коэффициентам с учетом информативности признаков были получены решающие правила. Качество распознавания с использованием диагностических таблиц проверялось на тестовой группе женщин. Полученные с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания диагнозы для женщин тестовой группы сопоставлялись с клиническими данными, затем определялось количество правильно и неправильно принятых решений. Анализ полученных результатов показал, что ошибка риска составляет от 0,3–0,7 при 95% доверительном интервале, а построенные диагностические таблицы позволяют получить дополнительную информацию для повышения качества диагностики, контроля терапии и прогнозирования заболевания.

Практическая значимость разработанной нами математической модели не только позволяет просто и эффективно диагностировать форму ДДДМЖ в любом возрасте с применением методов лучевой диагностики, но и оценить эффективность проводимых лечебных мероприятий с позиции доказательной медицины (патент № 2452389 «Способ дифференциальной диагностики форм фиброно-кистозной болезни у женщин с сохраненной репродуктивной функцией» зарегистрирован от 10.06.2012 г.).

Основным компонентом лекарственного препарата Мастодион («Бионорика СЕ», Германия) является экстракт плодов прутняка обыкновенного BNO 1095 (синоним – авраамово дерево; лат. *Vitex agnus castus*). Кроме того, в его состав входят активные компоненты растений: стеблелиста василистниковидного, фиалки альпийской, грудושника горького, касатика разноцветного, тигровой лилии и риса. Широкое применение *Vitex agnus castus* нашел в лечении многих гинекологических заболеваний: расстройств менструального цикла, аменореи, недостаточности лютеиновой фазы, ПМС. Основным механизмом действия препарата Мастодион, применяемого с 1975 г. в терапии фиброно-кистозной болезни молочных желез, является стимулирующее воздействие содержащихся в нем биологически активных веществ – дитерпенов – на дофаминовые D₂-рецепторы передней доли гипофиза, что приводит к снижению секреции пролактина и регрессу патологических процессов в молочных железах, купированию циклического болевого синдрома при мастопатии и ПМС. При этом эффективность фитотерапевтического лекарственного средства Мастодион сопоставима с терапией гестагенами [8, 9]. В ходе экспериментальных исследований, в т. ч. двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [11], было установлено, что бициклические дитерпены, выделенные из *Agnus Castus* BNO 1095, могут вызвать уменьшение секреции пролактина лактотропными клетками за счет связывания с D₂-рецепторами гипофиза и сокращения в результате этого продукции Ц-АМФ и повышения выработки допамина. Пролактин играет доминантную роль в патогенезе ежемесячно возникающей предменструальной масталгии. Эффективность Мастодиона в уменьшении болевого синдрома в молочной железе доказана в целом ряде клинических исследований, в т. ч. рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [12]. По данным W. Wuttke (1997), M. Halaska (1999), более чем у 70% пациенток масталгия купировалась в течение 3 мес. лечения Мастодионом [14]. Также есть исследование, доказывающее эффективность Мастодиона при лечении мастопатии. После

3 мес. лечения Мастодином у 81,9% пациенток снизилась масталгия и уменьшился отек железистого компонента [13]. Таким образом, поскольку Мастодином способствует уменьшению боли при мастопатии и ПМС, а также уменьшает отек железистого компонента, он может рекомендоваться для лечения диффузной формы дДМЖ.

Наши многолетние исследования подтвердили наличие у препарата дополнительных механизмов действия при дисгормональной патологии молочных желез, таких как: нормализация функционального состояния вегетативной нервной системы; устранение надпочечниковой дисфункции за счет снижения в сыворотке крови уровней АКТГ и кортизола; нормализация метаболизма эстрогенов за счет повышения продукции 2-гидроксиэстрона и улучшения соотношения 2-ОНЕ1/16 α ОНЕ1; повышение лимфоцитами продукции IL-10, обладающего антипролиферативным действием за счет активации апоптоза, а также снижение продукции TNF- α , стимулирующего пролиферативные процессы. Наличие комплекса патогенетически обоснованных механизмов действия у препарата Мастодином позволяет использовать его с целью «прикрытия» молочной железы от нежелательных эффектов при назначении гормональных препаратов: комбинированных оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии и препаратов для стимуляции овуляции или суперовуляции в рамках вспомогательных репродуктивных технологий.

При систематизации многообразных клинических проявлений доброкачественной дисплазии молочных желез у обследованных пациенток после эндопротезирования выявлено, что основной жалобой являлась умеренно выраженная масталгия, носящая циклический характер. При исследовании эффективности терапии Мастодином нами была оценена динамика клинических проявлений заболевания в группах обследуемых. После проведения эндопротезирования молочных желез со временем клиническая симптоматика имеющейся у пациентки мастопатии усиливается, что подтверждает прогрессирование заболевания в первый год после операции. При проведении терапии Мастодином к окончанию курса зарегистрировано достоверное ($p < 0,05$) улучшение клинической симптоматики заболевания (табл. 1, рис. 1).

Показатели лучевых методов исследования (УЗИ и МРТ) были в виде абсолютных значений признаков внесены в предлагаемый алгоритм с последующим пересчетом диагностических коэффициентов. После математической обработки полученных результатов выяснилось, что основными значимыми объективными критериями оценки эффективности проводимой терапии являлись показатели толщины премаммарной клетчатки, фиброгландулярного слоя и ретромаммарной клетчатки (табл. 2).

При сравнительном анализе данных, полученных в ходе исследования эффективности терапии пациенток с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез после эндопротезирования препаратом Мастодином («Бионорика СЕ», Германия), сумма всех диагностических коэффициентов составила: -3,0567321, что меньше, чем пороговое значение, равное -1,255272505. Анализ полученных результатов показал, что ошибка риска составляет от 0,3–0,7 при 95% доверительном интервале. Следовательно, полученные показатели состояния молочных желез после лечения препаратом Мастодином входили в диапазон значений, соответствующих показателям здоровых женщин (контрольная группа) (табл. 3).

Необходимо отметить, что МРТ без контрастного усиления позволяет наиболее объективно (отсутствие феномена операторозависимости) оценить состояние паренхимы молочных желез, визуализировать и уточнить состояние ретроимплантного пространства, не визуализи-




Мастопатия? ПМС?

Растительный негормональный препарат

Мастодином®



Рег. уд. П № 014026/01; П № 014026/02

-  Способствует нормализации гормонального фона
-  Устраняет боли в молочных железах
-  Улучшает самочувствие в период «критических дней»

Природа. Наука. Здоровье.

www.bionorica.ru

www.mastopatiaforum.ru



Витекс священный



Ирис разноцветный



Цикламен европейский



Стеблелист василистникий



Лилия тигровая



Чилибуха игнация

РЕКЛАМА

зируемого ни при маммографии, ни при УЗИ. Сегодня МРТ является определяющим методом диагностики загибов и разрывов имплантатов, что позволяет своевременно выявить как тип разрыва имплантата (внекапсульный или интракапсульный), так и состояние окружающей ткани молочной железы (рис. 2, 3).

Таким образом, используемые в настоящее время общепринятые статистические методы позволяют понять

только общую тенденцию развития ситуации. Для оценки индивидуальных особенностей сегодня необходимо разработать принципы врачебной технологии, когда на фоне общих закономерностей была бы возможность делать доказательные выводы о состоянии здоровья молочных желез каждой обследуемой женщины. На примере применения в программе исследования разработанной нами математической модели возможно действительно объ-

Таблица 1. Динамика изменения основных клинических симптомов в процессе терапии диффузной доброкачественной дисгормональной патологии молочных желез после эндопротезирования ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Группа Мастодинона (n=33)		Группа сравнения (n=25)	
	Визит 1	Визит 2	Визит 1	Визит 2
Циклическая масталгия, %	64,24±2,63 p ₁ >0,05	8,43±0,14 p ₂ <0,001	59,26±1,96	64,02±0,09 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01
Ациклическая масталгия, %	26,43±2,31 p ₁ >0,05	4,20±0,92 p ₂ <0,001	32,01±2,44	49,02±0,51 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001
«Уплотнения» молочных желез, %	37,35±2,52 p ₁ >0,05	10,25±0,05 p ₂ <0,001	32,25±2,19	45,12±0,09 p ₂ >0,05 p ₃ <0,001
Самопроизвольные выделения из сосков, %	32,83±3,50 p ₁ >0,05	5,21±0,09 p ₂ <0,001	30,04±2,66	43,05±1,15 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Выделения из сосков при надавливании, %	21,44±1,50 p ₁ >0,05	7,25±0,85 p ₂ <0,001	23,80±2,40	36,05±1,35 p ₂ <0,05 p ₃ <0,001

p₁ – достоверность различий показателей по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток группы сравнения;

p₂ – по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток данной группы на 2-м визите (через 3 мес.);

p₃ – по сравнению с аналогичными параметрами у пациенток на 2-м визите, принимавших Мастодион

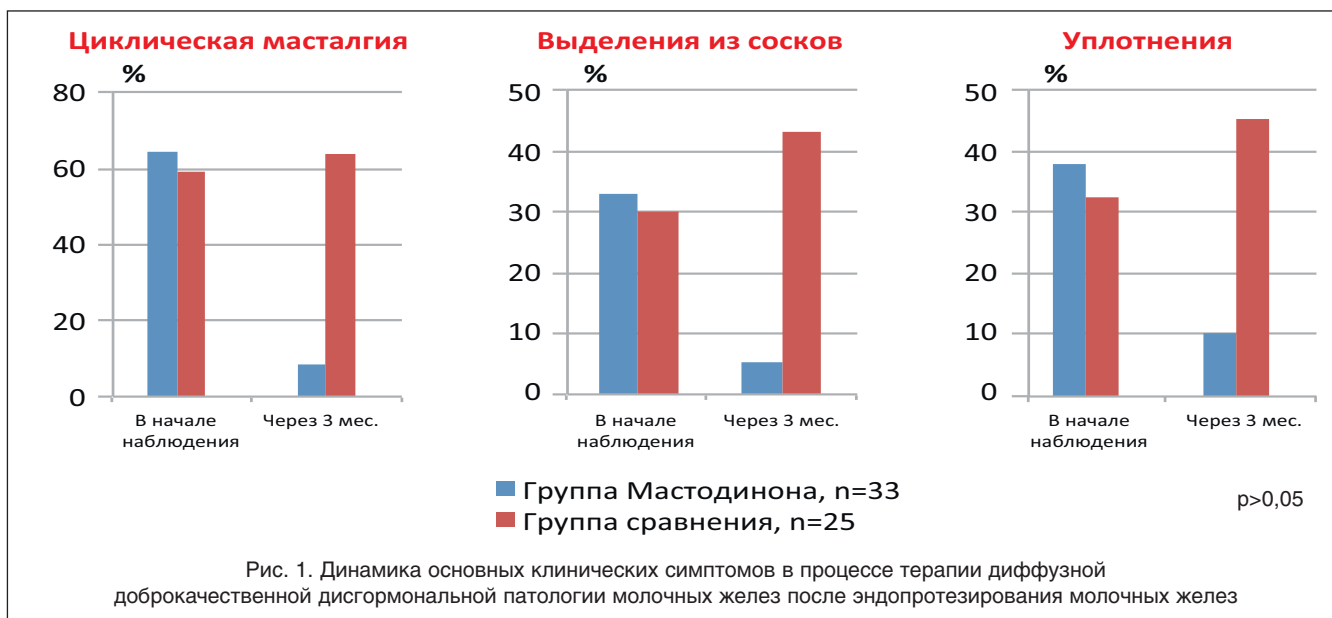


Таблица 2. Оценка эффективности терапии диффузной доброкачественной дисгормональной патологии молочных желез после эндопротезирования препаратом Мастодион (до лечения)

Признак	Диапазон признака	ДК	Диапазон признака	ДК	Диапазон признака
	Группа Мастодинона (n=33)	Группа Мастодинона (n=33)	Группа сравнения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	Контроль (n=27)
Премаммарная клетчатка, мм	[-2,02;16,7]	-0,09198	[-1,98;16,2]	-0,09218	[1,85;11,0]
Фиброглангулярная ткань, мм	[4,58;17,4]	0,096327	[4,51;17,0]	0,0962324	[8,0;14,0]
Ретромаммарная клетчатка, мм	[-0,68;12,55]	0,024002	[-0,71;12,32]	0,024013	[2,0;8,5]

ДК – диагностический коэффициент

активно проводить диагностику и оценку эффективности проводимой терапии дисгормональной патологии молочных желез.

Обсуждение результатов и выводы

Использование принципов доказательной медицины при проведении комплексной и сравнительной оценки данных лучевой диагностики у пациенток с ДДМЖ позволяет сформулировать ведущий диагностический алгоритм и определить диагностические коэффициенты для каждой конкретной формы заболевания. Полученные решающие правила в виде диагностических таблиц обеспечивают качество распознавания – 87–94%, что позволяет на примере применения разработанной нами математической модели максимально объективно проводить диагностику и оценку эффективности проводимой терапии дисгормональной патологии молочных желез [10].

Лекарственный препарат Мастодинон («Бионорика СЕ», Германия) действительно имеет доказанную высокую эффективность при терапии диффузной доброкачественной дисгормональной дисплазии молочных желез (№ 60,0 по МКБ-10), в т. ч. у пациенток после эндопротезирования. При этом значимыми критериями оценки эффективности являются не только клинические симптомы, но и определенные нами объективные эхографические показатели (толщина премаммарной клетчатки, фиброгландулярного слоя и ретромаммарной клетчатки).

Наше исследование также достоверно показало, что отсутствие терапии у пациенток с дисгормональной патологией молочных желез после эндопротезирования приводит со временем к неблагоприятному прогрессированию основных признаков клинической картины и данных эхографических характеристик заболевания.

Таким образом, сегодня мы имеем удобную для широкого применения в практическом здравоохранении математическую модель диагностики и объективной оценки эффективности терапии доброкачественной дисплазии молочных желез, что позволяет осуществляемую раннюю профилактику рака молочных желез вывести на качественно новый уровень. Учитывая, что препарат Мастодинон является безрецептурным и негормональным лекарственным средством с доказанной высокой терапевтической эффективностью и благоприятным профилем переносимости и безопасности, открываются перспективы его использования не только гинекологами и онкологами, но и пластическими хирургами у пациенток с мастопатией до и после эндопротезирования молочных желез, а также с профилактической целью улучшения качества послеоперационного периода.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.pmj.ru>

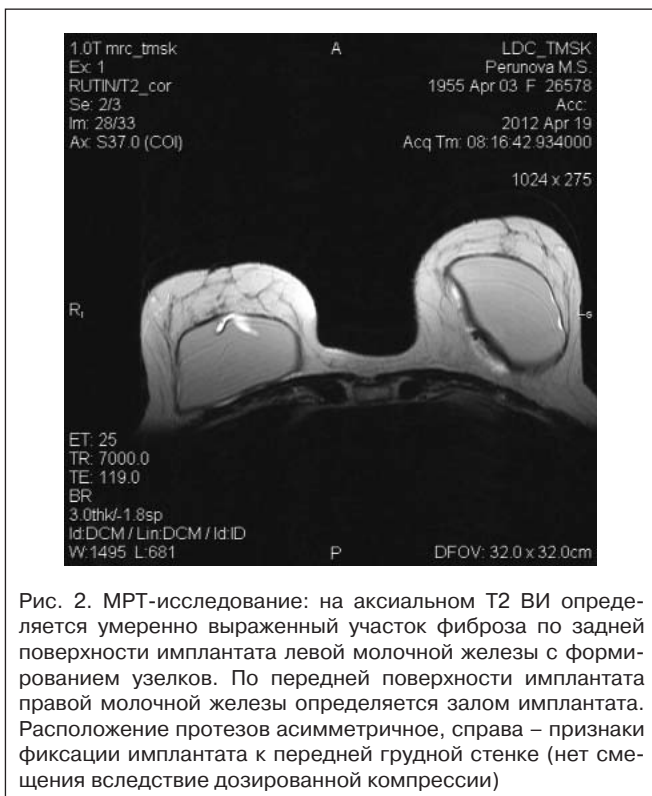


Рис. 2. МРТ-исследование: на аксиальном T2 ВИ определяется умеренно выраженный участок фиброза по задней поверхности имплантата левой молочной железы с формированием узелков. По передней поверхности имплантата правой молочной железы определяется залом имплантата. Расположение протезов асимметричное, справа – признаки фиксации имплантата к передней грудной стенке (нет смещения вследствие дозированной компрессии)

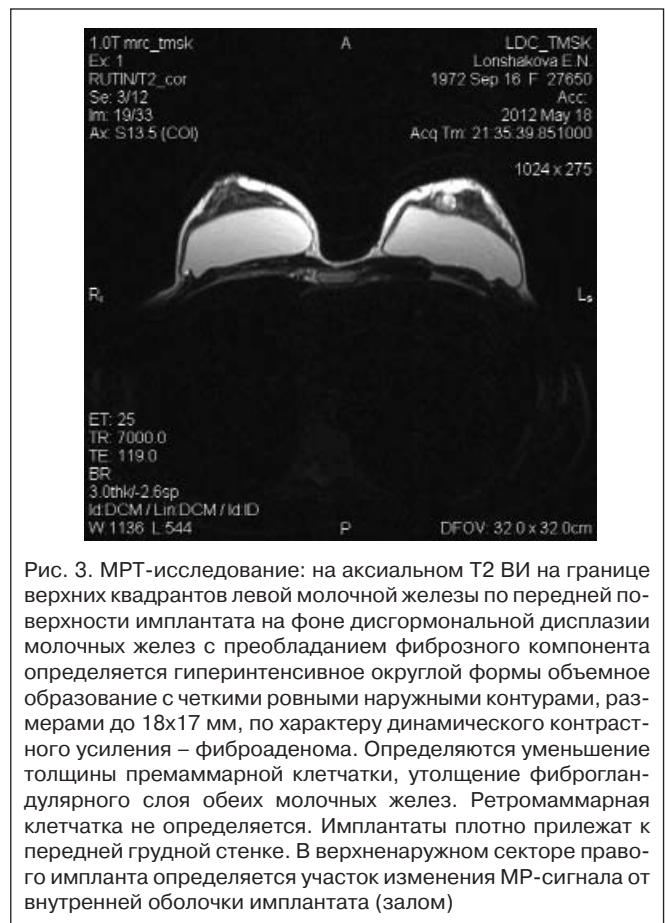


Рис. 3. МРТ-исследование: на аксиальном T2 ВИ на границе верхних квадрантов левой молочной железы по передней поверхности имплантата на фоне дисгормональной дисплазии молочных желез с преобладанием фиброзного компонента определяется гиперинтенсивное округлой формы объемное образование с четкими ровными наружными контурами, размерами до 18x17 мм, по характеру динамического контрастного усиления – фиброаденома. Определяются уменьшение толщины премаммарной клетчатки, утолщение фиброгландулярного слоя обеих молочных желез. Ретромаммарная клетчатка не определяется. Имплантаты плотно прилежат к передней грудной стенке. В верхненаружном секторе правого импланта определяется участок изменения МР-сигнала от внутренней оболочки имплантата (залом)

Таблица 3. Оценка эффективности терапии диффузной доброкачественной дисгормональной патологии молочных желез после эндопротезирования препаратом Мастодинон (после лечения)

Признак	Диапазон признака	ДК	Диапазон признака	ДК	Диапазон признака
	Группа Мастодинона (n=33)	Группа Мастодинона (n=33)	Группа сравнения (n=25)	Группа сравнения (n=25)	Контроль (n=27)
Премаммарная клетчатка, мм	[1,91;11,4]	0,069556	[-2,85;16,2]	-0,09368	[1,85;11,0]
Фиброгландулярная ткань, мм	[8,08;14,5]	-0,0155	[4,87;17,7]	0,096271	[8,0;14,0]
Ретромаммарная клетчатка, мм	[2,64;8,95]	0,039444	[-0,5;12,1]	0,026933	[2,0;8,5]

Современные подходы к выбору муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями

Профессор Ю.Л. Мизерницкий, д.м.н. И.М. Мельникова, к.м.н. Б.Ц. Батожаргалова

ФГБОУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России
ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

Мукоактивная терапия часто является непременной составляющей в комплексе лечения большинства острых и хронических инфекционно-воспалительных бронхолегочных заболеваний [1–4]. В этих случаях одним из первых симптомов, беспокоящих пациентов, является кашель, способствующий удалению из дыхательных путей накапливающейся мокроты, изначально призванный выполнять защитную функцию [2, 3]. В ответ на воздействие инфекционного агента развивается гиперпродукция секрета бокаловидными клетками и подслизистыми железами, нарушаются его вязкость и эластичность, замедляется эвакуаторная функция ресничек мерцательного эпителия, что парализует мукоцилиарный клиренс и активизирует кашель [4–6].

По своей структуре трахеобронхиальный секрет состоит из 2-х фаз – геля и золя. Гель, более плотный и вязкий, располагается поверхностно и в норме только касается ресничек. Гель-слой находится как бы на коврике из ресничек, погруженных в жидкий золь. В составе гель-слоя секрета основное значение принадлежит гликопротеинам: кислым (сиало- и сульфомуцинам) и нейтральным муцинам (фукомуцинам), которые секретируются бокаловидными клетками. Золь имеет вязкость, сходную с плазмой, и располагается перичилиарно под слоем геля, в нем движутся реснички мерцательного эпителия. Толщина золь-слоя составляет 5 мкм и является стабильной, т. к. она обеспечивает оптимальные колебания погруженных в нее ресничек, имеющих длину также 5–6 мкм [6].

Трахеобронхиальная слизь в нормальных условиях обладает бактерицидными свойствами, т. к. содержит иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизоцим, трансферрин, опсоины и др.). Кроме того, в состав секрета входят другие белки (альбумин, α_1 -антитрипсин и т. д.), комплекс липидов и сурфактант, играющие важную роль в адгезии секрета и сказывающиеся на структуре слизи. Все элементы связаны дисульфидными, ионными и другими связями.

Слизистая оболочка бронхов содержит большое количество реснитчатых клеток, составляющих мерцательный эпителий, обеспечивающий мукоцилиарный транспорт. Эффективное биение ресничек мерцательного эпителия в 2–3 раза быстрее, чем их возвратное движение. Все реснички колеблются координированно, совершая около 1 тыс. колебательных (хлыстообразных) движений в 1 мин, что обеспечивает поступательное движение слизи снизу вверх. При этом скорость движения слизи возрастает с увеличением расстояния от альвеол.

На функцию мерцательного эпителия оказывают отрицательное влияние многие факторы. Парализует движение ресничек табачный дым. Неблагоприятно сказывается вдыхание чистого кислорода, аммиака, формальдегида, горячего и холодного воздуха. Повреждающим является действие токсинов вирусов и бактерий. В этих случаях нарушаются координация движения ресничек, биоэнергетика клеток и эффективность мерцательного толчка [6].

Нарушение дренажной функции бронхиального дерева и скопление вязкого бронхиального секрета могут привести не только к вентиляционным нарушениям, но и к снижению местной иммунологической защиты дыхательных путей, что способствует колонизации патогенной микрофлорой с высоким риском развития затяжного воспалительного процесса.

Таким образом, итогом любого раздражительного инфекционного либо аллергического воспаления слизистой оболочки бронхов являются изменение продукции и реологических свойств мокроты, нарушение дренажной функции бронхов. Это требует индивидуального подхода к каждому пациенту и выбора (с учетом характера секреторных нарушений респираторного тракта) того или иного мукоактивного препарата, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или на сам секрет [7].

Это могут быть лекарственные средства рефлекторного действия (как правило, большинство препаратов растительного происхождения), активизирующие отхаркивание путем стимуляции гастропульмонального рефлекса. Ряд отхаркивающих медикаментов одновременно способствует некоторому усилению секреции бронхиальных желез, что увеличивает жидкий слой слизи (золь) и тем самым косвенно повышает активность мерцательного эпителия. Отметим, что у детей раннего возраста эти препараты следует применять с большой осторожностью, т. к. избыточная стимуляция рвотного и кашлевого центров может привести к аспирации (особенно у пациентов с последствиями перинатального поражения ЦНС). Кроме того, отхаркивающие растительные препараты противопоказаны пациентам с поллинозом, аллергической настроенностью.

Наряду с традиционными (рефлекторного действия) отхаркивающими средствами в настоящее время применяется целый ряд современных мукоактивных препаратов, включая муколитики, секретолитики, мукорегуляторы.

Мукоактивные препараты, безусловно, намного эффективнее по сравнению с традиционными отхаркивающими средствами, но имеют свои особенности, которые необходимо учитывать при их использовании.

Высокоактивными муколитическими препаратами прямого действия являются производные ацетилцистеина [6–11]. Широко известный препарат ацетилцистеина **АЦЦ** эффективно уменьшает вязкость и эластичность бронхиальной слизи, обладает более выраженной, чем у остальных муколитиков, способностью разжижать гнойную мокроту, лизировать фибрин и кровяные сгустки. Показаниями для его применения являются клинические состояния, при которых отмечается кашель с густой, вязкой, трудноотделяемой мокротой (чаще это обострение хронических инфекционно-воспалительных, наследственных и врожденных заболеваний легких, таких как муковисцидоз, пороки развития бронхов, первичная цилиарная дискинезия и др.). В экспериментальных исследованиях было выявлено, что ацетилцистеин активизирует транспорт ионов хлора из эпителиальных клеток дыхательных путей, улучшает гидратацию секрета при муковисцидозе [9]. Помимо того, ацетилцистеин обладает выраженным прямым антиоксидантным действием, что связано со способностью его тиольных групп к взаимодействию с электрофильными группами свободных радикалов. Данная реакция приводит к образованию конечного продукта – дисульфида ацетилцистеина. Непрямые антиоксидантные свойства ацетилцистеина связаны с его ролью предшественника глутатиона (GSH) – главной антиокислительной системы организма. АЦЦ способствует синтезу GSH в дыхательных путях, т. к. он довольно легко проникает в клетки, где в результате реакции деацетилизации превращается в цистеин [8]. Выраженная антиоксидантная направленность АЦЦ снижает активность воспалительных процессов в дыхательных путях, как правило, сопровождающихся активацией окислительных процессов и снижением антиоксидантной активности сыворотки крови. Это особенно важно для пациентов, проживающих на экологически неблагополуч-

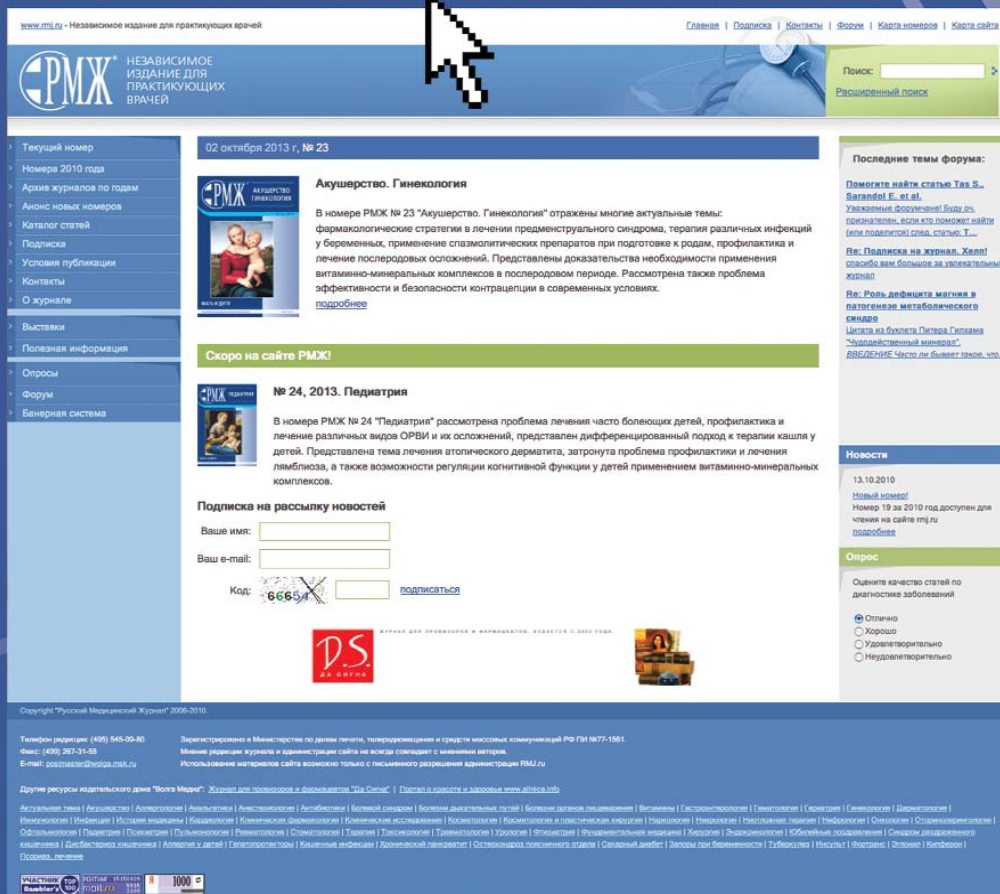
ных территориях, в условиях интенсивного промышленного загрязнения атмосферного воздуха, а также подверженных воздействию табачного дыма. Имеются данные о существенном снижении бактериальной обсемененности бронхов при терапии АЦЦ [12]. Показано, что ацетилцистеин эффективно влияет на разрушение биопленки и уменьшает бактериальную адгезию при повторных и хронических заболеваниях ЛОР-органов [13].

Имеются данные и о важной роли ацетилцистеина в качестве антидота при передозировке парацетамола. Доказана профилактическая направленность препарата при хронической обструктивной болезни легких, а также при гриппе, если лечение начато в преэпидемический сезон [10]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано, что включение высоких доз ацетилцистеина в терапию у больных с идиопатическим легочным фиброзом, получавших лечение преднизолоном и азатиоприном в течение 1 года, способствовало значительному повышению жизненной емкости (+9%) и диффузионной способности (+24%) легких [14].

АЦЦ чаще назначают внутрь, т. к. он хорошо всасывается, и быстро достигаются эффективные концентрации препарата в легких. Действие препарата начинается уже через 30–60 мин и продолжается до 4 ч.

В то же время у ряда больных избыточное разжижение мокроты на фоне приема АЦЦ способно вызвать синдром «затопления» легких, что требует тщательного контроля в динамике лечения этим препаратом. Поэтому рекомендуется избегать высоких доз и продолжительного приема ацетилцистеина [6–8]. Не следует назначать АЦЦ пациентам с бронхообструктивным синдромом, бронхиальной астмой, т. к. данный препарат может способствовать усилению бронхоспазма.

www.RMJ.ru



The screenshot shows the homepage of the journal's website. At the top, there is a navigation bar with links for 'Главная', 'Подписка', 'Контакты', 'Форум', 'Карты номеров', and 'Книга сайта'. Below this is a search bar and a 'Расширенный поиск' button. The main content area features a sidebar on the left with a menu including 'Текущий номер', 'Номера 2010 года', 'Архив журналов по годам', 'Архив новых номеров', 'Каталог статей', 'Подписка', 'Условия публикации', 'Контакты', and 'О журнале'. The central part of the page displays the current issue information: '02 октября 2013 г., № 23'. Below this, there are two article teasers. The first is titled 'Акушерство. Гинекология' and discusses pharmacological strategies for the premenstrual syndrome. The second is titled '№ 24, 2013. Педиатрия' and discusses the treatment of common childhood diseases. At the bottom of the page, there is a subscription form with fields for 'Ваше имя:', 'Ваш e-mail:', and a CAPTCHA. The footer contains contact information, registration details, and a list of journal categories.

Прямым муколитическим действием обладают также протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, РНК-аза). Они уменьшают вязкость и эластичность мокроты за счет разрушения пептидных связей в молекуле белка, обладают противоотечным и противовоспалительным действием. Однако эти препараты сейчас практически не применяются в пульмонологии, т. к. они провоцируют бронхоспазм, кровохарканье, аллергические реакции и могут способствовать развитию фиброзных изменений в легких. Исключение составляют препараты дезоксирибонуклеазы, которая считается «золотым стандартом» муколитической терапии у больных муковисцидозом, а в последние годы находит применение также в терапии у детей при различных гнойных поражениях дыхательных путей [3, 6, 15]. В то же время широкое применение дезоксирибонуклеазы сдерживает высокая стоимость.

Эффективными современными мукоактивными средствами являются также производные карбоцистеина, обладающие мукорегуляторными свойствами. Карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу – фермент бочкаловидных клеток слизистой оболочки бронхов, тем самым нормализует количественное соотношение кислых и нейтральных сиаломуцинов бронхиального секрета. Он разрывает дисульфидные мостики гликопротеинов, воздействует на гелевую фазу мокроты. Все это приводит к разжижению патологически вязкого бронхиального секрета. Мукорегуляторный эффект обусловлен нормализацией секреторной функции железистых клеток, причем независимо от их исходного состояния. В то же время карбоцистеин плохо растворим в воде, обладает высокой кислотностью и плохими органолептическими свойствами, что ограничивает его применение и предъявляет особые требования к лекарственным формам [3, 6, 11, 16].

Видное место среди секретолитиков занимает амброксол – активный метаболит бромгексина, являющегося, в свою очередь, производным природного алкалоида вазикона. Амброксол обладает комплексным действием, в основе которого лежат: стимуляция выработки секрета бронхиальными железами; повышение синтеза и секреции сурфактанта и торможение его распада; разжижение трахеобронхиального секрета путем расщепления кислых мукополисахаридов и дезоксирибонуклеиновых кислот; усиление секреции гликопротеинов; активация реснитчатого эпителия; снижение бронхиальной гиперреактивности [6, 17, 18].

Несомненно, муколитическая терапия является важной составной частью комплексного лечения различных бронхолегочных заболеваний. Но следует учитывать, что применение муколитических средств должно сочетаться с достаточной гидратацией пациента, увлажнением дыхательных путей, соответствующей состоянию больного ингаляционной и кинезиотерапией (массаж, постуральный дренаж, дыхательная гимнастика) [3, 16]. Нерационально одновременное с муколитиками назначение антигистаминных препаратов первого поколения, обладающих подсушивающим слизистую оболочку эффектом. Нельзя также забывать, что наличие бронхообструктивного синдрома существенно затрудняет эвакуацию мокроты, поэтому для его купирования требуется применение бронхолитических средств. Опасна и комбинация отхаркивающих средств с седативными и противокашлевыми препаратами. У детей раннего возраста с последствиями перинатального поражения ЦНС такое сочетание может привести к аспирации.

В целом в начале острого воспалительного процесса, сопровождающегося сухим кашлем, показаны препараты, стимулирующие секрецию. При непродуктивном влажном кашле – препараты, разжижающие мокроту, а при появлении продуктивного влажного кашля – мукорегуляторы, нормализующие слизеобразование и состав секрета. Подбор муколитического препарата особенно важен в терапии заболеваний нижних дыхательных путей у детей первых 5 лет

жизни, т. к. повышенная вязкость мокроты является одним из определяющих патогенетических факторов.

При назначении мукоактивных препаратов важны динамический контроль за их эффективностью и учет разнообразных влияющих на нее факторов, в частности воздействие табачного дыма. Табакокурение, особенно активное, – серьезный негативный фактор, отягощающий течение острых и хронических бронхолегочных заболеваний в детском возрасте [19, 20]. У детей с острыми респираторными заболеваниями (ОРИ) нижних дыхательных путей, а также у больных с обострением бронхиальной астмы на фоне ОРИ нами отмечена четкая связь между активным курением и выраженностью сухого ($r = \text{от } -0,30 \text{ до } -0,65$) и влажного ($r = \text{от } 0,32 \text{ до } 0,67$) кашля; продукцией мокроты ($r = \text{от } 0,38 \text{ до } 0,6$); наличием влажных хрипов ($r = -0,27$); а также между пассивным табакокурением и отделением мокроты ($r = 0,34$); количеством сухих хрипов ($r = 0,32$). В группе пациентов, подверженных воздействию табачного дыма, отмечалась более выраженная и длительная продукция мокроты, чем у неэкспонированных детей ($p < 0,01$). Наши данные свидетельствуют о том, что табачный дым усиливает продукцию мокроты, снижает местную иммунологическую защиту, что следует учитывать при подборе мукоактивной терапии.

В целом выбор того или иного мукоактивного, отхаркивающего препарата должен определяться: индивидуальными особенностями больного; видом, тяжестью и особенностями течения острой и наличием хронической бронхолегочной патологии; возрастом ребенка; характером и выраженностью кашля; характером и количеством отделяемой мокроты; знанием фармакологических свойств назначаемого комплексного или монопрепарата.

Литература

- Мизерницкий Ю.Л., Сорокина Е.В. Принципы терапии острых респираторных заболеваний (ОРВИ, бронхитов и пневмоний) / Ребенок и лекарство. 2-е изд. Т. 2. Фармакотерапия в педиатрии. М.: Оверлей, 2008. С. 479–500.
- Таточенко В.К. Практическая пульмонология детского возраста. М., 2000. 268 с.
- Амелина Е.Л., Анаев Э.Х., Красовский С.А. и др. Мукоактивная терапия. М.: Атмосфера, 2006. 128 с.
- Научно-практическая программа Союза педиатров России «Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика». М., 2002. 73 с.
- Новиков Ю.К. Мукоцилиарный транспорт как основной механизм защиты легких // РМЖ. 2007. Т. 15(5). С. 357–360.
- Мизерницкий Ю.Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей / Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии; под общ. ред. А.Д. Царегородцева, В.А. Таболина. Т. 1. Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии; под ред. С.Ю. Каганова. М.: Медпрактика-М, 2002. С. 123–140.
- Логиневская Я.В. Клиническая эффективность дифференцированной мукоактивной терапии у детей с заболеваниями органов дыхания: автореф. дис. ... к.м.н., 2013.
- Гепле Н.А., Снегочка М.Н., Никитенко А.А. Ацетилцистеин в лечении кашля у детей // Consilium Medicum. Педиатрия. 2007. № 2. С. 35–40.
- Varelogianni G., Olynyk I., Roomans G.M., Johannesson M. The effect of N-acetylcysteine on chloride efflux from airway epithelial cells // Cell. Biol. Int. 2010. Vol. 34(3). P. 245–252.
- Millea P.J. N-acetylcysteine: multiple clinical applications // Am. Fam. Physician. 2009. Vol. 80(3). P. 265–269.
- Duijvestijn Y.C., Mourdi N., Smucny J. et al. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease // Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 1. CD003124.
- Zhao T., Liu Y. N-acetylcysteine inhibit biofilms produced by *Pseudomonas aeruginosa* // BMC Microbiol. 2010. Vol. 10(1). P. 140.
- Pintucci J.P., Corno S., Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2010. Vol. 14(8). P. 683–690.
- Behr J., Demedts M., Buhl R. et al. Lung function in idiopathic pulmonary fibrosis - extended analyses of the IFIGENIA trial // Respir. Res. 2009. Vol. 10. P. 101.
- Волков И.К., Давыдова И.В., Куличихин В.Г., Лукина О.Ф. Новые возможности муколитической терапии при хронических и рецидивирующих заболеваниях легких у детей // Consilium Medicum. Пульмонология. 2006. № 8(1). <http://www.consilium-medicum.com/pylmo/article/9559/> дата обращения 21.08.2013.
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Батожагарлова Б.Ц., Логиневская Я.В. Современные принципы муколитической терапии у детей с острыми и хроническими бронхолегочными заболеваниями // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. 2011. № 2. С. 45–49.
- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Батожагарлова Б.Ц. и др. Муколитическая терапия при заболеваниях нижних дыхательных путей // Врач. 2009. № 12. С. 78–82.
- Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol // Eur. J. Med. Res. 2008. Vol. 13(12). P. 557–562.
- Батожагарлова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Влияние экспозиции к табачному дыму на респираторное здоровье подростков // Вестник НГУ. Серия: Биология, клин. медицина. 2012. № 10(3). С. 198–206.
- Батожагарлова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Влияние табакокурения на течение бронхиальной астмы у подростков // Булл. сибирской медицины. 2012. № 3. С. 108–115.



XIII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии
в педиатрии и детской хирургии»

2014

Москва, 21-23 октября

Гостиничный комплекс "КОСМОС",
проспект Мира, 150

www.congress2014.pedklin.ru



ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н.И. ПИРОГОВА МИНЗДРАВА РОССИИ"
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН
НИ ДЕТСКИЙ ОРТОПЕДИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. Г.И. ТУРНЕРА
ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР МЕДИЦИНЫ КАТАСТРОФ "ЗАЩИТА"
ООО "СТО-Ивенс" - сервис агент

ВКЛЮЧЕННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ:

IX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ
XI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИИ
XII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"Актуальные вопросы хирургии, травматологии и ортопедии детского возраста"
МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "День туберозного склероза"
VI НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"Генетическое здоровье детей и современные возможности диагностики и лечения наследственных заболеваний детского возраста"
III ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
по детской гастроэнтерологии и нутрициологии
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "Неврология для педиатра"
V ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
"Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы"
IX НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "ЛОР-патология в практике врача-педиатра"
X НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ "Стоматологическое здоровье ребенка"
КОНФЕРЕНЦИЯ и ПОСТЕРНАЯ СЕССИЯ
молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии
XIII ВСЕРОССИЙСКАЯ ВЫСТАВКА
"Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии"

Вход для всех желающих свободный

АДРЕС СЕКРЕТАРИАТА ОРГКОМИТЕТА КОНГРЕССА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2
обособленное структурное подразделение-Научно-исследовательский клинический институт педиатрии
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России
Оргкомитет Конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии"

Контактные телефоны:

тел.: +7 (499) 487-05-69

факс: +7 (495) 484-58-02

моб.: +7 (926) 525-16-82

e-mail: congress@pedklin.ru

Атопический дерматит. Первая ступень в комплексном лечении и прогнозировании атопии

к.м.н. М.М. Абелевич

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

За несколько последних десятилетий во всем мире отмечено значительное увеличение распространенности аллергических заболеваний, особенно у детей. По данным эпидемиологических исследований, 25–30% населения развитых промышленных стран имеют различные аллергические проявления. Наиболее распространены атопические заболевания: 10–15% населения страдает аллергическим ринитом, 10% – атопическим дерматитом (АД), 5–10% – аллергической астмой, 2% – пищевой аллергией. В детском возрасте чаще встречаются пищевая аллергия и АД, в подростковом и взрослом – аллергический ринит и аллергическая бронхиальная астма, в пожилом возрасте выраженность аллергических заболеваний снижается. Атопические заболевания в настоящее время занимают первое место среди самых распространенных хронических заболеваний в детском возрасте [1, 2].

Термин «аллергия» был введен К. Пирке в 1906 г. По новой номенклатуре Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (ЕААСИ) 2001 г. [2] дано следующее определение: аллергия – реакция гиперчувствительности, инициированная иммунными механизмами. В настоящее время аллергией считают гиперергическую иммунную реакцию организма, направленную против веществ (аллергенов), сопровождающуюся избыточной продукцией антител или пролиферацией Т-лимфоцитов и повреждением собственных тканей [3].

Термин «атопия» предложили Кока и Кук в 1923 г., описав наследственную предрасположенность небольшой группы пациентов (атопиков) к качественно ненормальному ответу немедленного типа на воздействие ингаляционных аллергенов. Согласно новой классификации ЕААИ 2001 г., атопия – это индивидуальная или семейная предрасположенность к выработке IgE антител в ответ на низкие дозы аллергенов, обычно белков, с развитием типичных симптомов, таких как бронхиальная астма, риноконъюнктивит или экзема/дерматит [2].

В отличие от аллергических заболеваний, в патогенезе которых могут играть роль аллергические реакции любого типа, в патогенезе атопических заболеваний участвуют только аллергические реакции немедленного типа, опосредованные IgE-зависимым иммунным ответом. Атопическая аллергия представляет собой хронический, зачастую системный воспалительный процесс, который развивается у большей части населения (10–25%) [4].

Основные факторы риска атопии: генетическая предрасположенность; воздействие различных аллергенов и адъювантов, т. е. веществ, усиливающих иммуногенность последних; результат питания ребенка; ранняя, персистирующая сенсibilизация; низкий контакт с инфекционными микроорганизмами; мужской пол; пассивное курение; другие внешние и внутренние загрязнители [5, 7, 8, 27].

АД – хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, частым инфицированием, с повторяющимся циклом обострений и ремиссий [5]. Хроническое воспаление кожи возникает в результате взаимодействия ряда факторов: генетических, окружающей среды, нарушения барьерной функции кожи, готовности иммунной системы к развитию аллергической реакции, запускаемой как атопическими, так и неатопическими механизмами. Это одно из наиболее часто встречающихся кожных заболеваний, которым страдает до 20% детей и 3–10% взрослых [1–3, 15].

Среди населения России, согласно данным официальной статистики, показатель впервые установленного диагноза «атопический дерматит» ежегодно достигает 2,4–2,5%, чаще болеют девочки, 60% детей заболевают в течение 1-го года жизни; из них 45% детей – в течение первых 6 мес. [10, 11].

Генетической предрасположенностью часто обусловлен не только риск развития АД у детей, но и тяжесть его течения [5]. Влияние АД на качество жизни детей в некоторых случаях более выражено, чем при других хронических заболеваниях и в целом субъективно воспринимается как более изнурительное [4, 6–8]. В основе лежит наследуемый тип иммунной реакции на антигенные воздействия. Первичными триггерами иммунных ответов являются специализированные антигенпредставляющие дендритные клетки, а в коже – клетки Лангерганса. Геномные исследования у больных АД, проведенные в Европе, Великобритании, Швеции, Дании, выявили различные ассоциации локусов с определенными фенотипами (АД, аллергия, АД + астма, сывороточный IgE, аллерген-специфические IgE + АД, тяжелый АД). Изучены также множество генов-кандидатов при АД, ассоциации генов, локусов, вариантов с определенными фенотипами (тяжелый АД, эозинофилия при АД, взаимодействие АД с наличием собаки, эндогенный АД или экзогенный АД, псориаз и АД, тяжесть АД и пищевая аллергия), взаимодействие с инфекцией (Германия, Голландия, Италия, Англия, Япония, США, Канада, Австралия, Венгрия) [1, 2].

Сейчас известно, что не один ген, а их набор способствует развитию многих разновидностей аллергии и атопических заболеваний, причем он может быть разным у отдельных больных. Последние генетические исследования свидетельствуют о том, что нарушение функции эпидермального барьера является результатом мутации гена филагрина, ключевого белка конечной дифференцировки эпидермиса. Выявлено около 40 мутаций этого гена у 50% больных АД [12–15]. Снижение или полное отсутствие экспрессии филагрина – основная причина проникновения аллергенов через кожу и развития сенсibilизации, а, следовательно, и развития, помимо АД, респираторной атопии [16]. Имеются новые исследования о снижении экспрессии трансмем-

бранного белка клаудина-1, еще одного фактора нарушения эпидермального барьера кожи [17, 18]. Сухость кожи при АД развивается вследствие генетически сниженной способности кератиноцитов связывать воду. Повреждение кожного барьера при АД инициируется взаимодействием факторов, направленных на повышение активности протеаз. Этому способствуют мутации генов протеаз и ингибиторов протеаз, повышая их содержание, мутация филаггринов, повышение pH кожи при взаимодействии с неблагоприятными факторами окружающей среды (детергенты, мыло, экзогенные протеазы, в т. ч. топические глюкокортикостероиды).

Повышенная активность протеаз направлена на разрушение корнеодесмосом и ингибирование синтеза липидных пластов. Раннее разрушение корнеодесмосом увеличивает процесс шелушения. Дефицит липидов, керамидов, ключевых компонентов рогового слоя, главных молекул, задерживающих воду в экстрацеллюлярном пространстве, может быть первичной причиной сухости кожи и ее повышенной проницаемости для аллергенов. Сухая кожа – один из ведущих симптомов АД [19]. Липиды предотвращают потерю воды и проникновение водорастворимых веществ, обеспечивают эластичность кожи. Нарушения в структуре липидов, характерные для АД, обусловлены активацией ферментов, оказывающих влияние на уменьшение количества содержания длинноцепочечных свободных жирных кислот, изменение соотношения различных фракций керамидов и повышение уровня свободного холестерина.

Кроме того, у больных АД при повышенной трансэпидермальной потере воды наблюдается уменьшение секреции сальных и потовых желез. Изменения pH рогового слоя кожи в щелочную сторону, нарушение метаболизма липидов, повышение экспрессии хемотриптаз способствуют повреждению эпидермального барьера кожи. Кератиноциты, формирующие кожный барьер, продуцируют медиаторы воспаления – интерлейкины (ИЛ) -1, -2, -3, GM-CSF, нейромедиаторы, стимулируют цитотоксичность Т-лимфоцитов, NK-клеток. Активация белков в эпидермальных кератиноцитах в результате зуда кожи способствует высвобождению цитокинов в фазе обострения АД (ИЛ-1, ИЛ-18). Триггером АД может быть любой фактор, вызывающий обострение.

К аллергическим триггерам относятся следующие факторы:

- пищевые аллергены: молоко, яйцо, орехи, соя, пшеница, рыба, ракообразные [22–24];
- аэроаллергены: пыльца растений, плесневые грибы (споры), пылевые клещи, перхоть животных, тараканы, латекс [25, 26, 28, 29];
- грибы: *Pityrosporum ovale* (*Pityrosporum orbiculare*, *Malassezia furfur*), *Trichophyton*, *Candida*;
- бактерии: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* [30, 31].

Неаллергенными триггерами являются следующие факторы:

- неблагоприятный климат;
- высокие значения температуры и влажности;
- химические раздражающие вещества (средства для стирки, мыла, химические вещества для уборки помещений, лосьоны с отдушкой);
- физические раздражающие факторы (потение, расчесывание, синтетическая одежда);
- пища, оказывающая раздражающий эффект (острая, кислая);
- инфекция;
- психосоциальные стрессы;
- хронические заболевания;

– нарушение сна.

Течение АД по степени тяжести может быть легким, средним и тяжелым в зависимости от выраженности клинических симптомов [20, 33].

Легкое течение:

- легкая гиперемия;
- незначительная экссудация;
- небольшое шелушение;
- единичные папулы, везикулы;
- зуд слабый, не нарушающий сон ребенка;
- увеличение лимфоузлов незначительное (до горошины).

Среднетяжелое течение:

- множественные очаги поражения кожи с выраженной экссудацией или лихенификацией;
- множественные расчесы и геморрагические корки;
- зуд умеренный или сильный, нарушающий сон ребенка;
- лимфоузлы увеличены до размера фасоли.

Тяжелое течение:

- множественные, сливающиеся очаги поражения кожи;
- выраженная экссудация или лихенификация, глубокие трещины, эрозии, геморрагические корки;
- зуд мучительный, часто пароксизмальный, инверсия сна;
- увеличение лимфоузлов до размера грецкого ореха.

Для оценки степени тяжести АД в динамике целесообразно использовать систему SCORAD (Scoring of atopic dermatitis). Учитываются следующие показатели: А – распространенность кожного процесса, В – интенсивность кожных проявлений, С – субъективные симптомы (нарушение сна по причине зуда) по шкале оценивает сам пациент.

А. Распространенность кожного процесса

Площадь поражения кожи у детей рассчитывается по правилу «девятки». За единицу принята площадь ладонной поверхности кисти, т. е. одна ладонь большого составляет 1% всей поверхности кожи.

В. Интенсивность клинических поражений

Оценивается по 6 признакам:

- 1) эритема (гиперемия);
- 2) отек/папула;
- 3) экссудация/корки;
- 4) эксфолиации;
- 5) лихенификация;
- 6) сухость кожи.

Каждый признак оценивается в баллах от 0 до 3 (0 – отсутствие, 1 – слабо выражен, 2 – умеренно выражен, 3 – резко выражен). В баллах оценивается участок кожи (от 0 до 18), где этот симптом максимально выражен. Один и тот же участок может быть использован для оценки любого количества симптомов.

С. Субъективные симптомы

Оцениваются у детей старше 7 лет. Пациенту или его родителям предлагается указать точку на 10-сантиметровой линейке, соответствующую, по их мнению, степени выраженности зуда и нарушению сна, связанному с АД за последние 3 сут. Сумма баллов может колебаться от 0 до 20.

Величина индекса рассчитывается до и после лечения по формуле:

$$A/5 + 7B/2 + C.$$

Значения индекса могут находиться в зоне от 0 до 103 баллов или 83 баллов (до 7 лет).

Легкая форма течения – менее 20 баллов, среднетяжелая – от 20 до 40; тяжелая – более 40.

Стадии АД

1. **Острая** – характеризуется эритемой, шелушением, эрозией, мокнутием.

2. **Подострая** – проявляется легким шелушением и лихенизацией.

3. **Хроническая** – наблюдаются легкое шелушение, выраженная лихенизация, эритемы почти нет, могут встречаться гипер- и гипопигментация.

Все 3 типа могут существовать одновременно на разных участках кожи у больных с длительным хроническим течением заболевания.

Формы АД

1. **Младенческая форма** (от 2–3 мес. до 3 лет). Кожа гиперемирована и отечна, покрыта микровезикулами. Наблюдаются экссудация (мокнутие), корки, шелушение, трещины. Поражаются отдельные участки тела. Излюбленная локализация – область лица за исключением носогубного треугольника. Кожные высыпания могут распространяться на наружную поверхность верхних и нижних конечностей, локтевые и подколенные ямки, запястья, туловище, ягодицы. Субъективно беспокоит зуд кожных покровов различной интенсивности. Дермографизм красный или смешанный.

2. **Детская форма** (от 3 до 12 лет). В этом возрасте наблюдаются гиперемия (эритема), отек кожи, лихенификация, папулы, бляшки, эрозии, эксфолиации, геморрагические корочки. Трещины особенно болезненны на ладонях, пальцах и подошвах. Кожные покровы сухие, покрыты большим количеством мелкопластинчатых и отрубевидных чешуек. Кожные высыпания возникают преимущественно на сгибательных поверхностях конечностей, передне-задне-боковой поверхности шеи, локтевых и подколенных ямках, тыльной стороне кисти. Могут наблюдаться гиперпигментация век в результате расчесывания глаз, появления характерной складки кожи под нижним веком (линия Денье–Моргана). Зуд различной интенсивности, приводящий к формированию порочного круга: зуд – расчесы – сыпь – зуд. Дермографизм белый или смешанный.

3. **Подростковая форма** (от 12 до 18 лет). Характеризуется наличием крупных, слегка блестящих лихеноидных папул, выраженной лихенификацией, а также множественном эксфолиации и геморрагических корочек в очагах поражения, которые локализуются на лице (периорбитальная, периоральная области), шее (в виде «декольте»), локтевых сгибах, вокруг запястий и на тыльной поверхности кистей. Зуд сильный. Отмечаются нарушение сна, невротические реакции. Дермографизм белый, стойкий.

К сопутствующим проявлениям при АД относятся патология:

– органов пищеварения – у 80–97% больных (нарушение полостного и мембранного пищеварения, гастрит, гастроудоденит, колит, энтероколит, язвенное поражение желудка и кишечника, дисбактериоз кишечника, реактивные изменения поджелудочной железы, гепатит, дискинезия желчевыводящих путей);

– нервной системы – у 55–68% детей (вегетососудистая дистония, астеновегетативный синдром, дизэнцефальные расстройства, невротические реакции, невропсихические нарушения, внутричерепная гипертензия);

– ЛОР-органов – у 50–60% детей (аллергический ринит, риносинусит);

– дыхательной системы – у 30–40% детей (рецидивирующий ларингит, бронхиальная астма);

– мочевыводящих путей – у 20–30% детей (пиелонефрит, интерстициальный нефрит, дисметаболическая нефропатия);

– протозойно-паразитарная инвазия – у 18,2% детей (лямблиоз, аскаридоз, энтеробиоз, описторхоз и др.).

Особого внимания заслуживают так называемые полиорганные, или сочетанные, атопические заболевания, когда у одного пациента одновременно имеют место АД, бронхиальная астма, аллергический ринит, связанное с атопией поражение ЖКТ. Каждое из этих заболеваний может иметь различную степень тяжести.

Термин «атопический марш» был выдвинут М. Киельманом в 1980-е гг. Он дал описание тенденции, наблюдающейся у ребенка с атопической предрасположенностью, к развитию у него АД как первичного проявления аллергии, за которой в дальнейшей жизни следует развитие астмы и в конечном итоге ринита. Наиболее частая последовательность: АД – пищевая аллергия – астма наблюдалась у 67,5% пациентов с первых дней жизни до начала юности. Другие последовательности клинических наблюдений: АД – астма – пищевая аллергия встречалась у 17,5%, пищевая аллергия – АД – астма – у 15% детей. Этот термин вскоре стал популярным, была создана концепция: атопическая экзема является мощным прогностическим фактором астмы и аллергического ринита [5]. Вследствие этого было предложено, что профилактические стратегические мероприятия, применяемые к детям с атопической экземой, могут предотвращать приступ астмы и аллергический ринит, таким образом останавливая прогрессирование атопического марша [16].

Осложнения

Зуд кожи – ведущий симптом АД, приводит к расчесам с последующим нарушением целостности кожного покрова и возникновению большого числа осложнений в виде бактериальных, грибковых и вирусных поражений кожи. Наблюдается у каждого третьего ребенка с АД (до 34% случаев).

Наиболее частые возбудители вторичной инфекции кожи

Staphylococcus aureus – его эндотоксины, обладая свойствами суперантигенов, приводят к выбросу гистамина базофилами.

Pityrosporum ovale – грибок, входящий в состав нормальной микрофлоры кожи, играет ведущую роль в патогенезе себорейного дерматита, является причиной сенсibilизации многих больных с АД, особенно с высыпаниями на лице и шее.

Герпетическая экзема Капоши – результат присоединения к АД герпеса.

Доказана роль микробной и грибковой флоры кожи в формировании и поддержании не только инфекционного, но и аллергического воспаления кожи.

Дифференциальная диагностика АД

Дифференциальная диагностика проводится с такими заболеваниями, как:

– иммунодефициты: синдромы Вискотта–Олдрича, гипериммуноглобулинемии E (синдром Джоба);

– метаболические заболевания: наследственные нарушения обмена триптофана;

– неопластические заболевания: Т-клеточная лимфома кожи, синдром Сезари, гистиоцитоз;

– инфекция и инвазия: кандидоз гладкой кожи, простой пузырьковый лишай (простой герпес), чесотка;

– дерматиты: контактный, аллергический контактный, себорейный, токсико-аллергический, микробная экзема, герпетический дерматит Дюринга;

- детская чесотка (строфулюс);
- псориаз;
- вульгарный ихтиоз;
- многоформная экссудативная эритема;
- розовый лишай Жибера;
- красный плоский лишай.

Элиминация причинных факторов

Ограничение в питании следует вводить только при доказанной гиперчувствительности к пище. Пищевые продукты могут вызывать обострение кожного процесса как при аллергической, так и при неаллергической гиперчувствительности. Наиболее информативна 3-этапная диагностика пищевой аллергии, которая включает:

- 1) генеалогический анамнез;
- 2) клинико-лабораторное обследование;
- 3) элиминационно-провокационные диеты с ведением пищевого дневника.

Значимость ранней диагностики пищевой аллергии у детей с АД существенно повышает эффективность проводимой комплексной терапии и позволяет добиться длительной ремиссии заболевания.

К неблагоприятным последствиям могут привести как необоснованное исключение пищевых продуктов из рациона, так и употребление их людьми, страдающими пищевой аллергией.

В этиологической структуре пищевой аллергии у детей 1-го года жизни аллергия к белкам коровьего молока занимает 1-е место, ее распространенность, по различным данным, составляет от 2 до 10%. Наилучшим питанием является исключительно грудное молоко в течение минимум 4–6 мес. жизни [22–24]. Преимущества женского молока: биологическая ценность, стимуляция витаминов группы В (β-лактозой молочного сахара, микробами кишечника), обогащенность витаминами А, С, D, бифидобактериями (бифидус-фактором).

Коровье молоко содержит α-лактозу, способствующую росту кишечной палочки. В лактоальбумине женского молока находятся в наиболее оптимальном содержании и соотношении триптофан, лизин, аргинин, гистидин – ценные и важные аминокислоты. В сыворотке женского молока альбумин и глобулин идентичны таковым в сыворотке крови, содержатся иммунные тела, необходимые ферменты. По сравнению с коровьим молоком женское молоко богаче железом, медью, цинком, имеет более низкую буферность, содержит в 3,5 раза больше ненасыщенных жирных кислот – все, что актуально для детей с экзематозными процессами. При отсутствии грудного молока необходимо использовать смеси с подтвержденной сниженной аллергенностью в течение минимум первых 4-х мес. жизни, избегать введения прикорма и коровьего молока в этот период. Следует помнить, что детям с АД, находящимся на грудном вскармливании, и после 2-х лет лечебные специализированные смеси не показаны. Смеси на основе частично гидролизованных белков рекомендуются исключительно как средства профилактики для детей из группы риска по наследственности и конституции (при семейной отягощенности аллергическими заболеваниями, атопическом диатезе). Основная цель назначения смеси этой подгруппы – выработка толерантности к белкам коровьего молока, что основывается на результатах имеющихся доказательных исследований.

Согласно международным рекомендациям (SPEACI, AAP, ESPGHAN), принципиальное лечение аллергии на белки коровьего молока – элиминационная диета. Решение врача о назначении гипоаллергенного питания должно быть строго персонализированным, с уче-

том комплексного обследования, провокационных проб, молекулярных особенностей структурных пищевых аллергенов, перекрестных реакций. Аллергены коровьего молока представлены такими белками, как:

- казеин (80%) – он термостабилен, его содержит ряд продуктов: сосиски, хлеб, мороженое, глазурь, заправки для салатов, супы. Это может быть причиной перекрестных реакций;
- белки молочной сыворотки (20%):
 - α-лактальбумин (25%), при денатурации (кипячении) повышается IgE-связывающая (аллергизирующая) способность;
 - β-лактоглобулин (50%), связан с риском персистирующей аллергии, сохраняется в ферментированных молочных продуктах;
 - коровий сывороточный альбумин – термолабилен.

Возможна перекрестная аллергическая реакция на говядину, реже – на молоко. При АД, риноконъюнктивите, бронхиальной астме возрастает риск развития аллергии на перхоть животных;

- лактоферрин – термостабилен, вызывает сенсбилизацию в 35–50% случаев, возможна перекрестная реакция с человеческим лактоферрином.

Перекрестная реакция между белками коровьего, овечьего и козьего молока может быть и при толерантности к коровьему молоку. Детям с пищевой аллергией новые пищевые продукты следует вводить в рацион медленно, постепенно, по одному виду в 5–7 дней, увеличивая их количество под контролем состояния ребенка. При появлении реакций (кожные высыпания, расстройство стула, кашель, затрудненное дыхание) целесообразно исключить из питания вновь введенный продукт до уточнения причины, вызвавшей ухудшение состояния ребенка. Ухудшение может быть спровоцировано не только пищевым аллергеном, поэтому исключаются другие причины, в т. ч. присоединение вирусной или бактериальной инфекции. Детям с пищевой аллергией в возрасте до 1 года введение прикорма рекомендуется с 5–6 мес.

При выявленной аллергии на пыльцу растений следует исключить некоторые продукты питания, имеющие перекрестные реакции с пыльцой деревьев, трав или сложноцветных [28]. Подобные предосторожности необходимы при аллергии к спорах грибов, латексу и другим аллергенам, имеющим перекрестные реакции с пищевыми продуктами [29]. При использовании продуктов промышленного производства важно обращать внимание на состав, т. к. присутствие в них пищевого аллергена даже в небольшом количестве может вызвать сильную реакцию. Например, некоторые сорта макаронных изделий изготавливаются с яйцом, в то время как итальянские спагетти яиц не содержат. К сожалению, часто мы не имеем информации о том, в какие продукты входят яйцо, молоко, соя и другие добавки. Если человек, страдающий пищевой аллергией, обедает вне дома, он должен знать, что в процессе приготовления пищи могут быть использованы аллергенные для него компоненты: масла из семечек и орехов, соя, генетически измененные пищевые продукты.

Привычные пищевые продукты могут быть изменены методом генной инженерии для улучшения их качества, при этом возможен перенос аллергена от одного продукта к другому. Например, для улучшения питательных качеств соевых бобов в них добавляли гены американских орехов. При этом люди, имевшие аллергию к орехам, приобретают ее и к новым соевым бобам, несмотря на то, что ранее соя не вызывала у них аллергии. «Золотым стандартом» диагностики пищевой аллергии является провокационный тест с пищей.

Ингаляционные аллергены могут быть причиной обострения заболевания при попадании в организм не только ингаляционным путем, но и при проглатывании (клетки домашней пыли, перхоть животных, пыльца) или прямом контакте с кожей. При ухудшении течения экземы на фоне лечения следует исключить вероятность дерматита другой этиологии. Контактный дерматит, вульгарный ихтиоз, себорейный дерматит, пеленочный дерматит (ПД) могут сочетаться с АД.

Себорейный дерматит характеризуется наличием воспалительных шелушащихся высыпаний с преимущественной локализацией на коже волосистой части головы в виде чешуек, корок, в области естественных складок туловища и конечностей. Высыпания могут появляться в области промежности, носогубного треугольника, за ушами. Подобным образом могут протекать АД, псориаз, ПД. Для данного заболевания характерны отсутствие зуда, выздоровление к 3–6 мес. Существует мнение, что если высыпания не проходят в течение 3-х мес., то, вероятней всего, это АД [11, 21, 36].

ПД наблюдается в раннем возрасте. Основная причина его развития – это незрелость защитных механизмов кожи ребенка, возникает раздражение кожи промежности, ягодиц, бедер мочой, фекальными массами, подгузниками при недостаточном уходе. В течение 1-го года жизни может встречаться у 50% новорожденных и грудных детей [38, 40, 46]. На фоне красновато-синюшной кожи с мацерацией отмечаются папулезно-везикулезная и гнойничковая сыпь, корки.

Контактный дерматит. Высыпания локализуются на участках контакта кожных покровов с различными агентами окружающей среды. Клинические признаки разнообразны: эритематозные, уртикарные, везикулезные, буллезные, с выраженным отеком соединительной ткани.

Лечение АД

Лечение АД – комплексная задача и включает в себя [1, 6, 10, 11, 33]:

- устранение раздражителей и специфических аллергенов (причинных факторов, вызывающих обострение);
- восстановление и поддержание кожного барьера (лечебно-косметический уход за кожей);
- меры, направленные на прерывание порочного круга «зуд – расчесывание» и на редукцию кожного воспаления (наружная противовоспалительная терапия);
- образование пациентов и их родителей.

Ступенчатая терапия АД. В международном согласительном документе по лечению АД у детей и взрослых предложен алгоритм оказания помощи больным в зависимости от степени тяжести заболевания [1, 2].

Ступень 1 – только сухость кожи: наряду с выявлением и элиминацией аллергенов и неаллергенных триггеров обязательны гидратация и увлажнение кожи. Эта терапия должна быть основополагающей для всех без исключения больных АД как в период обострения, так и в стадии ремиссии.

Ступень 2 – легкий и среднетяжелый АД. Основная (базисная) противовоспалительная наружная терапия проводится с использованием 2-х классов препаратов:

- топических глюкокортикостероидов с низкой или умеренной активностью;
- нестероидных препаратов (ингибиторы кальциневрина).

В лечении детей предпочтительней использовать негалогенизированные препараты нового поколения, имеющие оптимальное сочетание высокой активности и минимального системного и местного побочного действия, разрешенные к применению с раннего возраста,

обладающие пролонгированным действием, представленные разнообразными лекарственными формами.

Топические ингибиторы кальциневрина являются препаратами второй линии. При симптомах осложненного дерматита применяются комбинированные препараты с антибактериальным и антимикотическим действием.

Ступень 3 – среднетяжелый и тяжелый АД. При тяжелом течении АД более целесообразно назначать топические кортикостероиды с умеренной или высокой активностью, чем системные, и/или местные ингибиторы кальциневрина.

Ступень 4 – рефрактерный тяжелый АД. У детей встречается крайне редко. Рекомендуется системная терапия (циклоспорин) или ультрафиолетовое облучение (детям – только после 12 лет).

Препараты, рекомендуемые в качестве восстановления и защиты кожного барьера, необходимо наносить не только на пораженные участки, но и на весь часто генетически проблемный кожный покров с целью нивелирования его сухости [10, 11, 33, 37]. Следует обратить внимание на то, что препараты первой ступени решают не только лечебную, но и профилактическую задачу. Их применение является наиболее важным, но в то же время эти назначения наименее правильно выполняются, а порой и незаслуженно игнорируются. При длительном применении лекарственных средств должна быть уверенность не только в их индивидуальной эффективности и переносимости, но и в безопасности. Об этом могут свидетельствовать доказательные исследования и длительность «нескомпрометированной жизни» среди фармацевтических препаратов данной направленности.

В настоящее время предлагается большое количество эмоллиентов для лечебно-косметического ухода с обширными комплексами различных форм. Эмоллиенты – это жиры и жироподобные вещества, способные создавать защитный липидный слой на поверхности кожи. Они могут использоваться через 30 мин после нанесения топических стероидов. Важно, чтобы все ингредиенты были физиологически нейтральными, поскольку кожа ребенка обладает повышенной впитывающей способностью.

Наиболее проверен временем в отношении эффективности и безопасности препарат **Бепантен® (декспантенол)** [37–40], который зарегистрирован в России в 1995 г. и разрешен к безрецептурному отпуску. В состав Бепантена® мази входят ланолин, смягчающие масла и провитамин В₅ (Д-пантенол), активно участвующий в восстановительных процессах в организме человека. Вспомогательные компоненты мази – пчелиный воск, миндальное масло и другие натуральные вещества.

Ланолин – основа, близкая по липидному составу к секрету сальных желез человека. Вырабатывается сальными железами овец. Благодаря своим физико-химическим свойствам обеспечивает надежный защитный эффект, не препятствуя обмену O₂/CO₂. Проникает в роговой слой, обеспечивая гидратацию и эластичность кожи. Обладает смазывающими свойствами и предотвращает трение кожи [45]. Бепантен® мазь содержит 250 мг ланолина, за счет этого она большей частью остается на поверхности, предотвращая испарение воды и обеспечивая постепенное проникновение действующих веществ. Бепантен® крем содержит 13 мг ланолина (в 20 раз меньше, чем в мази), благодаря этому полностью впитывается, что позволяет действующему веществу поступать одномоментно, и при этом увлажняет кожу.

Декспантенол (провитамин В₅) обеспечивает сохранность кожного покрова и слизистых оболочек, укрепляет систему местного иммунитета. Ценнейшим

Бепантен®

МАЗЬ

Нежная защита от пелёночного дерматита и опрелостей

- Создает защитный слой на коже¹
- Защищает кожу от раздражения¹
- Не содержит красителей, отдушек, консервантов

Бепантен. С любовью к коже.



Мазь для наружного применения. В 1 г содержится: декспантенол 50 мг. Вспомогательные вещества: протегин Х, цетиловый спирт, стеариловый спирт, ланолин, воск пчелиный белый, парафин белый мягкий, масло миндальное, парафин жидкий, вода очищенная. Показания: профилактика и лечение сухости кожи при нарушении целостности ее покровов; уход за молочными железами в период кормления; лечение «сухости» сосков и болезненных трещин; профилактика и лечение опрелостей у грудных детей; активизация процесса заживления при мелких повреждениях кожи, легких ожогах, ссадинах, кожных раздражениях, эритемах от пеленок; при хронических язвах, пролежнях, трещинах, при пересадке кожи и эрозии шейки матки. Противопоказания: при повышенной чувствительности к компонентам препарата. Побочные действия: при использовании препарата возможны аллергические реакции (крапивница, зуд). Полная информация: см. инструкцию по препарату. Рег. уд.: П № 013884/01 от 19.02.2013. Производитель: «ГП Гренцах Продукционс ГмбХ», Германия.

1. Д. Ш. Мацарадзе. Пеленочный дерматит: особенности дифференциальной диагностики и лечения у детей. Медицинский совет, № 2, 2012.



ЗАО «БАЙЕР»
107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231-12-00. Факс: 8 (495) 231-12-02.
www.bayer.ru

МАТЕРИАЛ ДЛЯ РАБОТНИКОВ СФЕРЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Реклама. Лицензия ПИ013984/01 19.02.2013

свойством декспантенола и препаратов на его основе является участие в регенерации поврежденного кожного покрова [42, 44]. Декспантенол обеспечивает структурные элементы кожи «строительным материалом». На поверхности кожи создается дополнительный защитный слой, который выполняет следующие функции:

- защищает кожу от повреждающих факторов (моча, кал, трение);

- удерживает влагу.

Образуя барьер, защищающий от агрессивной внешней среды, препарат Бепантен® оказывает восстанавливающее воздействие на кожу. Он не позволяет инфекции проникать за эпидермальный барьер, а коже – терять влагу и упругость.

Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что декспантенол, активный ингредиент Бепантена®, обладает противовоспалительными свойствами. Новые данные, полученные в исследовании *in vitro*, свидетельствуют о том, что применение декспантенола активирует гены, кодирующие провоспалительные интерлейкины (ИЛ): ИЛ-6 и ИЛ-8, увеличивает количество фибробластов, индуцируя нейтрализацию свободных радикалов, и тем самым уменьшает воспаление [41].

Результаты исследования о влиянии декспантенола на экспрессию генов четко демонстрируют, что активация пролиферации клеток декспантенолом и его влияние на течение воспалительной реакции происходят на молекулярном уровне. Эти данные свидетельствуют о том, что препарат способствует заживлению ран, активируя провоспалительные цитокины. Результаты исследований свидетельствуют также о том, что декспантенол улучшает эластические свойства кожи. Декспантенол из кремовой формы практически полностью уходит в глубокие слои, где становится частью кожи, принимая участие в заживлении раны.

Механизм действия Бепантена® крема определяет показания к применению:

- сухость кожи;

- нарушение целостности кожных покровов: заживляющее воздействие;

- уход за кожей, склонной к дерматитам различного происхождения вне стадии обострения;

- ожоги, легкие ссадины: лечение.

Бепантен® крем применяется также для ухода за кожными покровами, подверженными наибольшему раздражению (локтевые сгибы, колени).

Препарат **Бепантен® Плюс**, содержащий декспантенол, способен уменьшать воспаление и улучшать заживление раны, а благодаря антисептику хлоргексидину помогает предотвратить инфицирование раны и имеет благоприятный профиль безопасности. Крем Бепантен® Плюс рекомендован при поверхностных повреждениях кожи, когда существует риск инфицирования (царапины, порезы, расчесы, трещины кожи, ожоги).

Хлоргексидина дигидрохлорид – антисептик, хорошо переносится и оказывает бактерицидное действие на грамположительные бактерии, особенно – на чувствительные штаммы *Staphylococcus aureus*, которые наиболее часто являются возбудителями инфекционных заболеваний кожи. Хлоргексидина дигидрохлорид в меньшей степени активен по отношению к грамотрицательным патогенным микроорганизмам. Некоторые виды *Pseudomonas* и *Proteus* устойчивы к хлоргексидину. Он обладает слабой противогрибковой активностью, противовирусная активность отсутствует. Использование кремов, которые создают полупроницаемую пленку, т. е. не препятствуют трансэпидермальной потере влаги, способствует восстановлению есте-

ственной барьерной функции кожи [42–44]. Хлоргексидин обладает более широким антисептическим действием по сравнению с антибиотиками, он образует пленку на поверхности раны, оказывая длительный эффект [47].

Мазь Бепантен® создана для лечения и профилактики ПД у детей, а также для лечения трещин сосков у матери. При развитии ПД во время проведения терапевтических мероприятий ставятся две цели лечения: облегчение регенерации поврежденной кожи и профилактика рецидивов. По данным исследований, у детей, которым в дополнение к обычному уходу при каждой смене пеленок использовали мазь Бепантен®, значительно реже встречались ПД и инфицирование кожи [40].

Доказательная база по эффективности и безопасности Бепантена®

Исследования проводились в неонатальном центре (Лион, Франция) с участием 54 новорожденных и в госпитальном центре при университете Cochin (Париж, Франция) с участием 200 новорожденных [47]. Оценивалась эффективность мази Бепантен® в профилактике ПД у доношенных и недоношенных детей. Был получен профилактический эффект: ПД развился у 57% нелеченных детей и 31% новорожденных, которые получали лечение. Среди 12 пар близнецов ПД развился у 58% нелеченных детей, а в основной группе на фоне лечения Бепантеном® – у 17%.

Позитивные результаты использования Бепантена® для ухода за кожей детей с АД получены в ряде исследований, проведенных отечественными учеными [37, 39]. В открытом сравнительном рандомизированном исследовании (Научный центр здоровья детей РАН, Москва) проводилась оценка эффективности мази Бепантен® для профилактики ПД. В исследовании были включены 62 новорожденных ребенка с перинатальными поражениями ЦНС, гестационный возраст – от 32 до 40 нед., недоношенные дети составили 32,3%. 40 детям (основная группа) наносили мазь Бепантен® в профилактических целях при каждой смене подгузника. В группе сравнения (22 ребенка) применяли стандартную мазь на основе вазелина и подсолнечного масла. В основной группе не было ни одного случая развития ПД и побочных эффектов [40], в группе сравнения в 45,5% случаев развился ПД различной степени тяжести. При проявлении ПД на фоне традиционных средств (вазелина и подсолнечного масла) начинали лечение мазью Бепантен®, через 2 дня проявления заболевания уменьшались.

Выводы

Мазь Бепантен® – значительно более эффективное средство профилактики ПД, чем традиционные средства. Препарат отвечает требованиям безопасности: в его составе отсутствуют компоненты, не предназначенные для создания защитного барьера кожи, консерванты и ароматизаторы, препарат легко наносить и удалять.

Крем, мазь – что выбрать? Бепантен® крем назначается с профилактической целью. Его целесообразно использовать для лечения сухости кожи, ухода за кожей, склонной к дерматитам различного происхождения вне обострения. Бепантен® мазь можно применять как для профилактики, так и при уже появившихся проблемах: мазь усиливает барьерную функцию кожи, предотвращает повышенное испарение влаги, позволяя при этом коже дышать. Мазь назначают при сухости и трещинах сосков, ПД, опрелостях и потнице. Бепантен® Плюс применяется в случаях, когда есть небольшие раны с угро-

зой инфицирования, т. к. он содержит дезинфицирующее вещество – хлоргексидин.

Несмотря на то, что установить причину ПД помогают характерные клинические проявления, локализация, возрастные и климатические особенности уязвимости кожи, в практике еще встречаются случаи, когда подобным больным ставят диагноз «атопический дерматит» (даже при отсутствии зуда), им назначают без должных показаний элиминационные диеты, топические глюкокортикостероиды.

Заключение

Лечение кожи, склонной к АД, рекомендованное на первой ступени, имеет не только лечебную, но и профилактическую направленность.

Лечебно-косметический уход за кожей должен быть постоянным в течение многих лет, что позволит улучшить качество жизни пациентов.

Факторы, ухудшающие прогноз АД: отягощенный семейный анамнез, дебют болезни в грудном возрасте, тяжелое течение в детском возрасте, сопутствующие аллергические заболевания.

Образовательные программы для врачей-педиатров должны способствовать преодолению ошибок диагностики, а для родителей пациентов – повышению ответственности за результат назначенной врачом терапии.

Литература

1. Диагностика и лечение atopического дерматита у детей и взрослых: Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии / Американская академия аллергии, астмы и иммунологии/ группа PRACTAL // Российский аллергологический журнал (приложение). 2006. 39 с.
2. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and European Academy of Allergy and Clinical Immunology // J. Allergy. Vol. 61. № 3. P. 969–987.
3. Паттерсон Р., Грэммер Л.К., Гринберггер П.А. Аллергические болезни: диагностика и лечение / пер. с англ. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. 768 с.
4. From atopitis to asthma /Jean Bousquet, Guy 4. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / под ред. Л.А. Горячкиной и К.П. Кашкина. М.: Миклош, 2009. 432 с.
5. Илек Я.Ю., Зайцева Г.А., Галанина А.В., Муратова Н.Г. HLA-ассоциации при тяжелом течении atopического дерматита и atopической бронхиальной астмы у детей // Фундам. исследования. 2009. № 5. С. 19–21.
6. Atopический дерматит: рекомендации для практических врачей. М.: Фармарус Принт, 2002. 192 с.
7. Ruiz R.F.F., Kemeny D.M., Price J.F. Higher risk of infantile atopitis from maternal atopity than from paternal atopity // Clin.Exp Allergy. 1992. Vol. 22. 672–766.
8. Bergmann R.L., Diepgen T.L., Kuss O., et al. Breastfeeding duration is a risk factor for atopitis eczema // Clin. Exp. Allergy. 2002. Vol. 32. P. 205–209.
9. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора-мл., Т. Фишера и Д. Адельмана / пер. с англ. М.: Практика, 2000. С. 38–409.
10. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 640 с.
11. Аллергия у детей: от теории к практике: (монография) / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России, 2010. 668 с.
12. Coleman R., Trembath R.C., Harper J.I. Genetic studies of atopitis and atopitis dermatitis // Fr J Dermatol. 1997. Vol. 136. P. 1–5.
13. Graves P.E., Kabesch M., Halones M. et al. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gen is associated with total serum IgE levels in three populations of white children // J Allergy Clin. Immunol. 2000. Vol. 105. P. 506–513.
14. Barnes K., Marsh D. The genetics and complexity of allergy and asthma // Immunol. Today. 1998. Vol. 19. P. 325–332.
15. Holgat S.T. Genetic and environmental interaction in allergy and asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 104. P. 1139–1146.
16. From atopitis dermatitis to asthma / J. Bousquet, G. Dutau, A. Grimfeld, Y. de Prost. Foreword to English edition J.A. Warner; Preface Francois-Bernard M.. Paris: Expansion Scientifique Francaise, 2002.
17. Schunck M., Neumann C., Proksch E. Artificial barrier repair in wounds bysemi-occlusive foils reduced wound contraction and enhanced cell migration and reepithelization in mouse skin // J Invest Dermatol. 2005. Vol. 125. P. 1063–1071.
18. Кудрявцева А.В. Тяжелое течение atopического дерматита у детей и подростков // Доктор. Ру. 2010. № 2 (53). С. 59–69.
19. Гуцин И.С. Эпидермальный барьер и аллергия // Российский аллергологический журнал. 2007. № 2. С. 3–16.
20. Hanifin J.M., Rajka G. / Diagnostic features of atopitis dermatitis // Asta Derm. Venerol. 1980. Vol. 92. P. 44–47.
21. Балаболкин И.И. Atopический дерматит у детей / И.И. Балаболкин, В.Н. Гребенюк. М.: Медицина, 1999. 240 с.
22. Mabin D.C., Sykes A.E., David T.J. Controlled trial o a few foods diet in severe atopitis dermatitis // Arch Dis Childhood. 1995. Vol. 73. P. 202–207.
23. Niggemann B., Sielaff B., Beyer K. et al. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in children with atopitis dermatitis // Clin. Exp. Allergy. 1999. Vol. 29. P. 91–96.
24. Rance F., Kanny G., Dutau G., Moneret-Vautrin D.A. Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens // Pediatr Allergy Immunol. 1999. Vol. 10. P. 33–38.
25. Tupker R.A., de Monchy J.G.R., Coenrads P.J. et al. Induction of atopitis dermatitis by inhalation of house dust mite // J Allergy Clin.Immunol. 1996. Vol. 97. P. 1064–1070.
26. Platts-Mills T.A., Thomas W.R., Aalberse R.C., Vervloet D., Chapman M.D. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop // J Allergy Clin Immunol. 1992. Vol. 89. P. 1046–1060.
27. Martinez F.D., Antognoni G., Marci F. et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nin – yearold children // Am Rev Respir Dis.1988. Vol. 138. P. 518–523.
28. Bousquet J., Knani J., Hejjaoui A. et al. Heterogeneity of atopitis, I. Clinical and immunologic characteristics of patients allergic to cypress pollen // Allergy. 1993. Vol. 48. P. 183–188.
29. Levy D.A., Mounedji N., Noiro C., Leynadier F. Allergic sensitization and clinical reactions to latex, food end pollen in adult patients // Clin.Exp. Allergy. 2000. Vol. 30 (2). P. 270–275.
30. Hopkin J.M. The rise of allergy and links to infection // Allergy. 2002. Vol. 57. P. 5–9.
31. Короткий Н.Г. Особенности инфекционных процессов и роль бактериальных суперантигенов в формировании различных клинико-патогенетических вариантов atopического дерматита у детей / Н.Г. Короткий, А.А. Тихомиров, А.В. Белова // Педиатрия. 2003. № 6. С. 26.
32. Paupe, Scheinmann P. Allergie severe de l'enfant // Rev fr Allergol. 1991. Vol. 31. P. 225–230.
33. Стратегия терапии. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России //Аллергология и иммунология в педиатрии. 2004. № 2-3. С. 55–75.
34. Atopический дерматит у детей: принципы наружной терапии / под ред. Н.Г. Короткого, А.В. Таганова. М., 2000. 51 с.
35. Корсунская И.М., Лукашова Н.А., Невозинская З.А., Агафонова Е.Е. Результаты исследования эффективности негалогенизированных кортикостероидов в терапии хронической экземы // Клини. дерматол. и венерол. 2008. № 4. С. 15–17.
36. Клинические рекомендации по ведению больных atopическим дерматитом / под ред. Кубановой А.А. М.: ДЭКС-ПРЕСС, 2010. 40 с.
37. Ревякина В.А. Современные технологии ухода за кожей у детей с atopическим дерматитом // Лечащий врач. 2004. № 3. С. 6–7.
38. Белоусов Н.А., Горелов А.В. Применение мази Д–пантенол в лечение пеленочного дерматита у новорожденных детей // Вопросы современной педиатрии. 2002. Т. 1. № 4. С. 96.
39. Огородова Л.М., Нараева А., Ходкевич Л.В. Эффективность декспантенола комплексном лечении atopического дерматита у детей // Педиатрическая фармакология. 2003. Т. 1. № 3. С. 54–56.
40. Яцук Г.В., Акоев Ю.С. Клиническая эффективность различных средств по уходу за кожей новорожденных на основе Д–пантенола // Consilium medicum. Педиатрия. 2004. № 2.
41. Wiederholt T., Heise R., Skazik C., Marquardt Y., Jousen S., Erdmann K., Schroder H., Merk H.F., Baron J.M. Calcium pantothenate modulates gene expression in proliferating human dermal fibroblasts // Exp Dermatol. 2009. Vol. 18. P. 969–978.
42. Elias P.M., Holleran W.M. et al. Barrier Homeostasis: The role of Lipid Processing. Dry Skin and Moisturizers, Chemistry and Function. 2000. P. 59–70.
43. Ubbink D.T., Vermeulen H., Goossens A., Kelner R.B., Schreuder S.M., Lubbers M.J. Occlusive vs gauze dressings for local wound care in surgical patients: a randomized clinical trial // Arch Surg. 2008. Vol. 143. P. 950–955.
44. Proksch E., Nissen H.P. Dexpanthenol enhances skin barrier repair and reduces inflammation after sodium lauryl sulphate-induced irritation // J Dermatolog Treat. 2002. Vol. 13. P. 173–178.
45. Orr S. A brief guide to lanolin technology and applications // PJ Bames & Associates. 10–14, January 1998.
46. Maes D.H. Main finished products: Moisturizing and cleansing creams // Textbook of Neonatal Dermatology. 2001. P. 19–32.
47. Putet G., Guy B. et al. Effect of Bepanten Ointment in the prevntion and treatment of diaper rash on premature and full–term babies // Realites Pediatriques. 2001. Vol. 63. P. 33–38.

Клиническая эффективность ингаляций амброксола в лечении кашля у детей

К.м.н. Н.Г. Колосова

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Респираторные заболевания на протяжении многих лет стабильно занимают первое место в структуре заболеваемости в детском возрасте. Острые и хронические воспалительные изменения дыхательных путей сопровождаются характерными клиническими проявлениями, в патогенезе которых обязательными являются отек слизистой оболочки (СО), нарушение продукции мокроты и мукоцилиарного транспорта (МЦТ).

В норме эффективная защита дыхательных путей осуществляется с помощью естественных механизмов (мукоцилиарная транспортная система, кашель) и факторов неспецифической и специфической противомикробной защиты. Они обеспечивают очистительную дренажную функцию дыхательных путей, стерильность респираторных отделов, восстановление нарушенных структур и функций респираторной системы.

В процессе дыхания воздух поступает в респираторные отделы легких через верхние (рото- и носоглотка, гортань) и нижние (трахея, бронхи, бронхиолы) дыхательные пути. В процессе прохождения происходит его согревание, увлажнение и очищение. Эпителий СО верхних дыхательных путей – один из основных защитных барьеров. Под влиянием цитокинов и продуктов микробного происхождения эпителиальные клетки экспрессируют молекулы адгезии, цитокины и другие молекулы, важные для реализации иммунных процессов. СО респираторного тракта обладает местным иммунитетом – MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissues – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками). В формировании местного иммунитета участвуют мононуклеарные фагоциты, система комплемента, интерферон, лизоцим.

МЦТ – важнейший механизм, обеспечивающий санацию дыхательных путей, один из основных механизмов системы местной защиты. МЦТ обеспечивает необходимый потенциал барьерной, иммунной и очистительной функций респираторного тракта. Поступающие с вдыхаемым воздухом инородные частицы и микроорганизмы осаждаются на слизистых респираторного тракта и в дальнейшем выводятся из дыхательных путей вместе со слизью благодаря содружественной работе ресничек мерцательного эпителия трахеи и бронхов. Мукоцилиарный клиренс (МЦК) – выведение ринобронхиального секрета, обусловленное колебательными движениями ресничек однослойного многоядного мерцательного эпителия СО.

Секрет следует рассматривать как постоянно обновляющийся фильтр. Бронхиальный секрет представляет собой сложную систему и на 95% состоит из воды. В соответствии с концепцией двухслойности секрета слизь состоит из наружного гелеобразного слоя толщиной 2 мкм (гель) и лежащего под ним более жидкого слоя (золь) толщиной 2–4 мкм. Верхний слой секрета формируется в основном за счет муцинов – группы высокогликозилированных протеинов. Нейтральные и кис-

лые гликопротеины (5–10% бронхиальной слизи) обуславливают вязкость бронхиального секрета, что в значительной степени зависит от внутри- и межмолекулярных дисульфидных и водородных связей, разрушение которых приводит к уменьшению вязкости. Липиды, составляющие 0,3–0,5%, представлены в основном фосфолипидами из альвеол и бронхиол. В образовании бронхиального секрета участвуют клетки слизистой респираторного тракта – бронхиальные железы, бокаловидные клетки, секреторные клетки Клара, эпителий бронхиол и альвеол (рис. 1), причем количество этих клеток увеличивается в направлении от альвеол к трахее. Образование бронхиального секрета и его продвижение в проксимальном направлении от альвеол к крупным бронхам – один из важных физиологических процессов в организме человека. У детей даже раннего возраста система очищения легких функционирует достаточно хорошо.

Движению и выведению секрета в проксимальном направлении способствует согласованное биение ресничек (16–17 р./с). Благодаря постоянному движению ресничек существенно укорачивается продолжительность контакта микроорганизмов с клетками СО дыхательных путей и, следовательно, значительно затрудняется проникновение возбудителей в трахеобронхиальный эпителий. В норме за 1 сут транспортируется от 10 до 100 мл секрета, который, попадая в глотку, проглатывается или выкашливается.

Воспаление является основным патогенетическим механизмом, приводящим к нарушению МЦТ, снижению местной защиты, созданию условий для бактериальной инфекции, гиперсекреции, развитию бронхиальной обструкции, ухудшению дренажа дыхательных путей и возникновению кашля. Воздействие на СО респираторного тракта различных факторов (токсины вирусов и бактерий, аллергены, вдыхание табачного дыма, чистого кис-



Рис. 1. Клетки, участвующие в образовании бронхиального секрета

лорода, горячего воздуха, токсических веществ и т. д.) приводит к десквамации эпителия с резким полнокровием сосудов микроциркуляторного русла, повышению их проницаемости, отеку слизистой и подслизистого слоя, изменению координации и эффективности деятельности ресничек. Одновременно с цилиарной дискинезией происходит перестройка секреторного аппарата: частичное замещение реснитчатых клеток слизеобразующими бокаловидными клетками и гиперплазия бронхиальных желез, изменение режимов продукции (гиперсекреция) слизи. Одновременно с гиперпродукцией слизи изменяется и состав трахеобронхиального секрета – в нем уменьшается удельный вес воды и повышается концентрация муцинов (нейтральных и кислых гликопротеинов). Это приводит к увеличению вязкости мокроты.

Гиперсекреция сопровождается также снижением антибактериальной и противовирусной активности за счет уменьшения в нем концентрации секреторного иммуноглобулина (Ig) А, интерферона, лактоферрина, лизоцима. Фракция геля начинает преобладать над золем. Это в свою очередь способствует повышенной адгезии патогенных микроорганизмов к СО дыхательных путей и создает благоприятные условия для микробной колонизации. Застой вязкого секрета приводит к нарушению вентиляционно-диффузионной функции легких, что может быть основной причиной дыхательной недостаточности.

Оксидативный стресс, нарушение биосинтеза сурфактанта также повышают адгезивность секрета к слизистой, что вносит свой вклад в нарушение МЦК (рис. 2). Мукостаз способствует обострению хронических бронхолегочных заболеваний и сохранению в фазе ремиссии вялотекущего воспаления даже при отсутствии признаков ОРЗ. Признаки нарушения вентиляции легких и влажный кашель сохраняются длительно (несколько недель).

В условиях, когда нарушенный МЦК не обеспечивает необходимого дренажа воздухоносных путей, возникает кашель. Его появление свидетельствует о неспособности физиологических механизмов защиты восстановить проходимость респираторного тракта. Кашель – сложный рефлекс, в формировании которого

участвуют кашлевые рецепторы, располагающиеся по ходу гортани, трахеи, бронхов, плевры, слухового прохода, полости носа, околоносовых пазух, глотки, перикарда, диафрагмы, желудка; афферентные и эфферентные нервы; кашлевой центр в продолговатом мозге; дыхательные мышцы. Стремительный поток воздуха, возникающий в связи с изменением внутригрудного давления, увлекает за собой слизь, инородные частицы, микроорганизмы и таким образом очищает дыхательные пути.

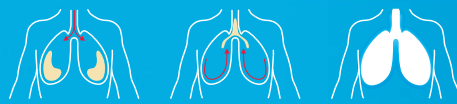
У здоровых детей кашель наблюдается очень редко. У детей раннего возраста в силу анатомо-физиологических особенностей кашлевой рефлекс несовершенен. Поэтому при воспалительных заболеваниях респираторного тракта у новорожденных и детей первых месяцев жизни кашель нередко отсутствует. Кроме того, ка-

Лазолван®

ОСВОБОДИСЬ ОТ КАШЛЯ!



- Лечит кашель при острых и хронических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей¹
- Безопасность препарата подтверждена клиническими исследованиями и многолетним опытом применения²



1. Разжижает 2. Очищает 3. Защищает



000 «Берингер Ингельхайм»
125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16 А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44; факс: +7 (495) 544 56 20
8-800-700-99-93

Сокращённая Инструкция по Медицинскому применению Лазолван® сироп 30 мг / 5 мл

Торговое название: Лазолван

Международное непатентованное название: Амброксол

Состав: активное вещество в 5 мл — 30 мг амброксола гидрохлорид, вспомогательные вещества, Фармакотерапевтическая группа: отхаркивающее, муколитическое средство.

Фармакологическое действие: Амброксол увеличивает секрецию в дыхательных путях, усиливает продукцию легочного сурфактанта, стимулирует цилиарную активность. Эти эффекты приводят к усилению тока и транспорта слизи, что улучшает отхождение мокроты и облегчает кашель.

Показания: острые и хронические заболевания дыхательных путей с выделением вязкой мокроты — острый и хронический бронхит, пневмония, хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма с затруднением отхождения мокроты, бронхоэктатическая болезнь.

Противопоказания: Повышенная чувствительность к амброксолу или другим компонентам препарата, беременность (I–II триместр), период лактации, детский возраст до 6 лет, наследственная непереносимость фруктозы.

Применение при беременности: Доклинические исследования не выявили прямого или косвенного неблагоприятного влияния на беременность, эмбриональное/фетальное, постнатальное развитие и на родовую деятельность. Обширный клинический опыт применения амброксола после 28 недели беременности не обнаружил свидетельств отрицательного влияния препарата на плод. Не рекомендуется принимать Лазолван® в I триместре беременности. Во II и III триместрах беременности применение препарата возможно только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Побочные действия: тошнота, снижение чувствительности в полости рта и глотки, диспепсия, рвота, диарея, абдоминальная боль, сухость во рту, сухость в горле, сыпь, крапивница, анафилактические реакции, дисгевзия (нарушения вкусовых ощущений).

Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи. Взрослым и детям старше 12 лет по 5 мл 3 раза в сутки; детям от 6 до 12 лет по 2,5 мл 2–3 раза в сутки.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Для медицинских работников и специалистов здравоохранения.



www.lazolvane.ru

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения
² Barattini D et al. Prevention of chronic bronchitis exacerbations with Ambroxol. An open long-term multicenter study in 5 635 patients. // Respiration 1989; 55:84–96 (Barattini и соавт. Профилактика обострений хронического бронхита при приеме амброксола (Мукосолван Ретард). Открытое, длительное, многоцентровое исследование на 5635 пациентах. // Дыхание, 55 (прил. 1), 84–96 (1989))

Сироп 30 мг/5 мл — П 1014992/02. На правах рекламы. RU/LA-141007

шель у детей раннего возраста может способствовать появлению синдрома срыгивания и рвоты, отказу от еды.

Одной из важнейших характеристик кашля является его продуктивность, т. е. наличие мокроты. Различают сухой и влажный кашель в зависимости от количества и качества образующейся в дыхательных путях мокроты. Дети первых 4–6 лет жизни, как правило, проглатывают мокроту, что может затруднять диагностику. Цвет, вязкость и количество мокроты зависят от характера воспалительного процесса. Факторы, снижающие эффективность кашля: недостаточный кашлевой рефлекс, большая вязкость мокроты, недостаточно глубокое дыхание, нарушение бронхиальной проходимости.

В этой ситуации фармакологическое воздействие и тщательный выбор муколитических препаратов с учетом их механизмов действия являются определяющими для коррекции МЦТ. В дебюте острого воспалительного заболевания органов дыхания, как правило, возникает сухой кашель, в связи с чем в этот период показаны препараты, стимулирующие секрецию. При непродуктивном кашле назначаются препараты, разжижающие мокроту, а при появлении продуктивного влажного кашля – мукорегуляторы, нормализующие образование и состав бронхиального секрета.

Среди многих муколитических средств успешно применяется биологически активный метаболит бромгексина – **амброксол** (оригинальный препарат **Лазолван**[®], фармацевтическая компания «Берингер Ингельхайм»). Препарат обладает быстрым и выраженным отхаркивающим эффектом, восстанавливает нарушенное соотношение серозного и слизистого компонентов мокроты, активизирует гидролизующие ферменты, усиливает высвобождение лизосом из слизиобразующих клеток, а также движение ресничек мерцательного эпителия, увеличивает МЦК, успокаивает кашель. Кроме того, Лазолван[®] стимулирует продукцию сурфактанта, повышая его синтез, секрецию в альвеолярных пневмоцитах 2-го типа, и тормозит его распад. Сурфактант оказывает противоотечное действие на мембраны альвеол, усиливает активность ресничек мерцательного

эпителия, что в сочетании с улучшением вязкоэластических свойств бронхиального секрета приводит к эффективному очищению дыхательных путей: облегчается откашливание, уменьшается застой бронхиального содержимого и увеличивается скорость МЦТ. Способность амброксола активировать фагоциты непосредственно и через сурфактант играет дополнительную важную роль при заболеваниях, протекающих с обструкцией. Также уменьшаются проявления обструктивного синдрома вследствие таких компонентов, как обтурация вязкой слизью. Все эти позиции важны, особенно у детей раннего возраста.

Наличие у амброксола иммуномодулирующего эффекта способствует усилению местного иммунитета: препарат усиливает выделение IgA в 10 раз и IgM в 1,2 раза от начального уровня; способствует повышению активности тканевых макрофагов; может угнетать продукцию медиаторов воспаления интерлейкина (ИЛ) -1, фактора некроза опухоли-α. Ферментная антиоксидантная активность амброксола доказана в многочисленных экспериментальных исследованиях на животных моделях.

Одно из преимуществ препарата Лазолван[®] – повышение эффективности антибактериальной терапии и сокращение ее длительности за счет усиления проникновения антибиотиков в бронхиальный секрет и СО бронхов. Так, в рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом исследовании было установлено, что амброксол повышает клиническую эффективность антибиотиков у детей с инфекциями нижних дыхательных путей, увеличивая проникновение препаратов в легочную ткань.

Есть данные о противовирусном действии амброксола. Репродукция вирусов гриппа усиливается эпителиальными протеазами, которые взаимодействуют с гликопротеинами вируса. Амброксол усиливает образование ингибитора протеаз слизистой в 1,9 раза. В нижних дыхательных путях его образование подавляется за счет сурфактанта. При вирусной инфекции препарат усиливает образование сурфактанта в 1,5–1,7 раза. Протеин А сурфактанта непосредственно взаимодействует с гемагглютинином вируса и нейтрализует его.



Рис. 2. Патогенетические механизмы мукостаза

К преимуществам препарата Лазолван® при аллергических заболеваниях следует отнести отсутствие провоцирующего влияния на бронхоспазм, способность предупреждать обострение бронхиальной астмы, хронического обструктивного заболевания легких. Амброксол уменьшает высвобождение гистамина, ИЛ-4, ИЛ-13 из тучных клеток в различных органах и тканях, таких как легкие, кишечник, кожа. Эти клетки играют важную роль в развитии ранней стадии аллергической реакции немедленного типа. Амброксол ингибирует высвобождение медиаторов из моноцитов и гранулоцитов, оказывающих влияние на позднюю стадию ответной реакции. Выявлено, что препарат ингибирует секрецию IgE тучными клетками и базофилами, уменьшает гиперреактивность бронхов, которая способствует развитию бронхиальной астмы при аллергии. Включение препарата в комплексную терапию бронхиальной астмы способствует уменьшению потребности в β_2 -агонистах, быстрому купированию приступа, продуктивному кашлю.

Амброксол хорошо проникает через плацентарный барьер, улучшая внутриутробный синтез сурфактанта у плода, способствуя предотвращению развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Его можно рассматривать в качестве препарата выбора у детей со сниженным синтезом сурфактанта (ранний возраст, недоношенность, муковисцидоз, дефицит α_1 -антитрипсина).

Данные многочисленных клинических исследований продемонстрировали, что амброксол является одним из самых эффективных и безопасных муколитических средств и может назначаться детям с первых дней жизни. Оригинальный препарат амброксола Лазолван® имеет несколько лекарственных форм, обеспечивающих различные способы доставки действующего вещества: оральный, ингаляционный. Это чрезвычайно важный фактор комплексной терапии болезней органов дыхания у детей.

Лекарственные формы препарата Лазолван®:

- сироп (15 мг / 5 мл) – применяется с 0 лет;
- сироп (30 мг / 5 мл) – назначается детям от 6 лет;
- раствор для приема внутрь и ингаляций (7,5 мг/мл) – применяется с 0 лет;
- пастилки (15 мг в одной пастилке) – для детей с 6 лет.

Ингаляционная терапия является предпочтительной для лечения большей части хронических и рецидивирующих заболеваний респираторного тракта у детей, таких как обструктивный бронхит, бронхиальная астма, рецидивирующий круп, муковисцидоз и др. Ингаляции способствуют доставке лекарственного вещества непосредственно в дыхательные пути.

Для доставки препаратов используют небулайзер (от лат. nebula – туман) – устройство, с помощью которого происходит распыление препарата в форме влажного аэрозоля. Устройство состоит из 2-х основных частей: компрессорного или ультразвукового прибора, подающего распыляющую лечебный раствор струю воздуха или кислорода, и распылителя особой конструкции (именно эта часть небулайзера определяет его основные характеристики). В небулизированном растворе образуются частицы 2–5 мкм, оптимальные для поступления в дыхательные пути. Кроме того, к преимуществам небулайзерной терапии относятся возможность доставки большей дозы препарата и получение эффекта за более короткий промежуток времени, простая техника проведения ингаляций, в т. ч. в домашних условиях. Небулайзерная терапия может использоваться у детей с самого раннего возраста. С помощью небулайзеров

можно использовать широкий спектр лекарственных средств (все стандартные растворы для ингаляций) и их комбинаций (возможность одновременного применения 2-х и более лекарственных препаратов).

Лазолван® в форме раствора для ингаляций может использоваться с применением любого современного ингаляционного устройства, кроме ингаляторов выпаривающего типа. Для проведения ингаляции препарат смешивают с физиологическим раствором в пропорции 1:1 для достижения оптимального увлажнения воздуха в респираторе. У детей до 6 лет используют 2 мл раствора на ингаляцию, старше 6 лет – 2–3 мл, ингаляции повторяют 1–2 р./сут. Рекомендуются подогреть ингалируемый раствор до температуры тела. При проведении ингаляции ребенок должен дышать спокойно и размеренно, не делая очень глубоких или резких вдохов, которые могут спровоцировать приступы кашля. У пациентов с бронхообструктивным синдромом возможно сочетанное ингаляционное применение препарата Лазолван® и бронхолитиков. В этом случае не требуется добавления физиологического раствора.

При лечении муколитическими препаратами, в т. ч. препаратом Лазолван®, важно соблюдать питьевой режим – следует потреблять дополнительное количество жидкости. Не следует применять препарат в вечерние часы, иначе муколитический эффект наступит у ребенка во время сна, что может усилить кашель и нарушить сон. Препарат Лазолван® обладает высоким профилем безопасности и обычно хорошо переносится.

Таким образом, амброксол (оригинальный препарат Лазолван®) занимает достойное место в комплексной терапии заболеваний дыхательных путей и ЛОР-органов, сопровождающихся нарушением секреции слизи и МЦК. К этим заболеваниям относятся острый и хронический бронхит различной этиологии, пневмония, бронхоэктаз, ателектаз легкого, бронхиальная астма, трахеит, ларингит, синусит и ринит. Лазолван® обладает высокой муколитической эффективностью с выраженным отхаркивающим действием. Кроме того, препарат стимулирует синтез сурфактанта и местный иммунитет СО респираторного тракта. Амброксол обладает высокой биодоступностью и хорошей переносимостью, практически не имеет побочных эффектов, что делает его препаратом первого выбора при респираторных заболеваниях у детей.

Литература

1. Волков И.К. Место муколитической терапии в лечении хронических заболеваний легких у детей // *Consilium Medicum. Приложение*. 2005. № 1. С. 33–36.
2. Гепле Н.А., Снегочка М.Н. Вопросы дифференциальной диагностики и терапии кашля у детей // *Consilium Medicum. Педиатрия*. 2006. № 2. С. 19–22.
3. Дворецкий Л.И. Муколитические и мукорегуляторные препараты в лечении хронического бронхита // *PMJ*. 2005. Т. 13. № 15.
4. Зайцева О.В. Рациональный выбор муколитической терапии в лечении болезней органов дыхания у детей // *PMJ*. 2009. № 19. С. 1217–1222.
5. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей под ред. проф. Гепле Н.А. М., 2000. С. 81.
6. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / под ред. проф. Г.А. Самсыгиной. М.: Миклош, 2006. С. 136.
7. Клячкина И.Л. Муколитик амброксол в программе лечения заболеваний нижних дыхательных путей // *Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача*. 2010. № 10.
8. Колосова Н.Г. Кашель при респираторных инфекциях. Простой симптом или сложная проблема? // *Вопросы практической педиатрии*. 2013. № 5. С. 46–50.
9. Симонова О.И. Клинические эффекты амброксола гидрохлорида (Лазолвана): от чего зависит эффективность препарата? // *Педиатрия*. 2011. Т. 90. № 5. С. 128–133
10. Beeh K.M., Beier J., Esperester A., Paul L.D. Antiinflammatory properties of ambroxol // *Eur. J. Med. Res*. 2008, Dec 3. Vol 13 (12). P. 557–562.

Антибактериальная терапия при респираторных инфекциях у детей в амбулаторных условиях: проблемы и пути решения

К.м.н. **И.А. Дронов**¹, профессор **Н.А. Гелпе**¹,
профессор **А.Б. Малахов**¹, профессор **Е.Г. Кондюрина**²

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России

Инфекции дыхательных путей занимают первое место в структуре заболеваемости детей: в среднем ежегодно каждый ребенок переносит не менее 4-х эпизодов респираторных инфекций. Чаще всего эти заболевания у детей имеют вирусную этиологию, однако огромное значение имеют и бактериальные инфекции, которые в большинстве случаев требуют применения антибиотиков [1]. В педиатрической практике антибактериальная терапия (АБТ) заболеваний органов дыхания, протекающих без осложнений, проводится в амбулаторных условиях. При этом около 80% назначений антибиотиков делается по поводу инфекций верхних и нижних дыхательных путей [2]. Поэтому именно при респираторных инфекциях возникает больше всего дискуссионных вопросов, связанных с АБТ.

В докладе ВОЗ от 30 апреля 2014 г., посвященном проблеме устойчивости к противомикробным препаратам на глобальном уровне, было отмечено, что эта серьезная опасность уже не является лишь прогнозом на будущее, поскольку она проявляется сейчас в каждом регионе мира и представляет собой серьезную угрозу для здоровья людей [3].

Противоинфекционная терапия и прежде всего АБТ имеет принципиальное отличие от остальных направлений фармакотерапии в связи с тем, что ее последствия выходят далеко за рамки воздействия на человека, получающего лекарственный препарат. В последние годы все чаще выявляются штаммы бактерий, которые устойчивы к действию всех известных антибиотиков, увеличивается необходимость использования более дорогостоящих препаратов, отмечаются более тяжелое течение заболеваний и более высокая летальность среди пациентов с инфекциями, вызванными резистентными штаммами бактерий.

Основная причина роста резистентности бактерий – это широкое применение антибиотиков, прежде всего в медицинской практике, а также в ветеринарии и сельском хозяйстве. В этой связи во многих странах в настоящее время разрабатываются и внедряются национальные стратегии противодействия росту резистентности. Ключевыми в данных стратегиях являются мероприятия, направленные на рациональное применение антибактериальных препаратов: разработка и внедрение стандартных рекомендаций по лечению инфекционных заболеваний, надзор за назначением антибиотиков в лечебных учреждениях и продажей их в аптеках, контроль за лекарственной резистентностью возбудителей, оптимизация и внедрение образовательных программ для медицинских работников и населения [4].

В процессе принятия решения о назначении АБТ врач сталкивается с решением 3-х принципиальных вопросов:

1. Определение показаний к назначению АБТ.
2. Выбор оптимального препарата для АБТ (в случае положительного решения первого вопроса).
3. Определение режима применения выбранного препарата.

Каждый из этих вопросов сопряжен с целым рядом сложных проблем, оптимальное решение которых требует от практического врача не только глубоких знаний по основной специальности, но и понимания ключевых аспектов клинической микробиологии и фармакологии.

Весной 2014 г. в рамках работы Межрегионального педиатрического респираторного общества авторами начато тестирование участковых педиатров по вопросам АБТ при респираторных инфекциях. Тестирование проводится анонимно в рамках образовательных мероприятий для врачей в различных регионах Российской Федерации. Разработанные тестовые задания построены на основании современных российских и международных клинических рекомендаций. Тест включает 20 вопросов, касающихся этиологии и АБТ острого тонзиллофарингита (ОТФ), острого среднего отита (ОСО), острого риносинусита (ОРС) и внебольничной пневмонии (ВП) у детей. На каждый вопрос предлагается 5 вариантов ответов, при этом можно выбрать один или несколько ответов. В данной статье будут использованы полученные предварительные результаты тестирования – ответы 48 участковых педиатров из г. Москвы и Новосибирской области.

Определение показаний к назначению АБТ

В реальной клинической практике этиотропная терапия инфекционных заболеваний в амбулаторных условиях, как правило, проводится эмпирическим путем, т. е. без верификации возбудителя. Фармакоэпидемиологические исследования отчетливо показывают, что антибиотики назначаются существенно чаще (иногда в несколько раз), чем это требуется. Данное обстоятельство создает целый ряд существенных проблем, таких как стимуляция роста лекарственной резистентности бактерий, безосновательное увеличение стоимости лечения, развитие нежелательных лекарственных реакций. С другой стороны, отказ от применения антибиотика в ряде клинических ситуаций чреват развитием опасных осложнений или неблагоприятным исходом заболевания, что, безусловно, также определяет существенную проблему.

Острый тонзиллофарингит

ОТФ – одна из наиболее значимых причин обращения к педиатру и один из частых поводов для назначения антибиотиков у детей. Чаще всего это заболевание – проявление ОРВИ. Среди бактериальных возбудителей ОТФ доминирующее значение имеет β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА, *Streptococcus pyogenes*), на долю которого приходится от 15 до 36% случаев заболевания [5–7]. При стрептококковой этиологии ОТФ необходимо обязательное назначение АБТ в связи с опасностью развития серьезных осложнений: ранних гнойных (средний отит, синусит, перитонзиллярный абсцесс и др.) и поздних негнойных (острая ревматическая лихорадка, гломерулонефрит и др.), что подтверждается данными Кокрановского систематического обзора [8].

В подавляющем большинстве случаев АБТ при нестрептококковом ОТФ не обоснованна. Однако данные фармакоэпидемиологических исследований в разных странах показывают, что АБТ назначается большинству пациентов с клинической картиной ОТФ. По данным российского масштабного исследования, антибиотики назначаются 95% пациентов с ОТФ. Для определения показаний к назначению антибиотика при ОТФ необходимо верифицировать случаи заболевания, вызванные БГСА. Для выявления случаев стрептококкового ОТФ по клиническим данным имеется несколько балльных шкал, из которых наибольшее распространение получила шкала Сентора в модификации МакАйзека (табл. 1) [9].

Как видно из таблицы 1, при повышении суммарной оценки вероятность стрептококковой инфекции увеличивается, но даже при максимальном значении она выявляется примерно у половины больных. У пациентов с баллом 0–1 лабораторное обследование и назначение антибиотика не рекомендуются. У пациентов с 2 баллами и выше рекомендуется лабораторное обследование для выявления БГСА, а в случае его невозможности – назначение антибиотика.

Исследования показали, что применение шкалы Сентора в модификации МакАйзека позволяет примерно в 2 раза сократить частоту назначения антибиотиков у пациентов с ОТФ [10]. В нашем исследовании, проведенном в подмосковной поликлинике и включавшем 119

детей с ОТФ, у детей со стрептококковой и нестрептококковой этиологией заболевания медиана суммы баллов по шкале Сентора в модификации МакАйзека была одинаковой (3 балла), а среднее значение не имело достоверных различий. При этом у 94% детей оценка была 2 балла и выше. Таким образом, результаты нашего исследования ставят под сомнение диагностическую ценность данной шкалы [7]. В целом на сегодняшний день можно говорить о том, что клинические данные не позволяют верифицировать стрептококковую этиологию ОТФ, а следовательно, не дают возможности принять обоснованное решение о назначении АБТ.

Многие годы ведущим методом верификации стрептококкового ОТФ является бактериологическое исследование, которое позволяет выявить различные возбудители и определить их чувствительность к антибиотикам. Исследование проводится в специализированной лаборатории (куда необходимо доставить материал в течение 2-х ч), а результат анализа может быть получен только через несколько суток [9]. Указанных недостатков лишены экспресс-тесты для выявления БГСА, которые позволяют в течение нескольких минут провести анализ непосредственно при осмотре больного. Данные тесты обладают чувствительностью и специфичностью в отношении БГСА более 95% и на этапе скрининга способны заменить бактериологическое исследование. Применение высокоточных тестов способствует раннему назначению АБТ при стрептококковом ОТФ и в то же время позволяет отказаться от необоснованного назначения антибиотиков при заболевании иной этиологии. Проведенное фармакоэкономическое исследование показало, что использование экспресс-тестов на БГСА – это наиболее выгодная стратегия диагностики при ОТФ как у детей, так и у взрослых [11]. Внедрение экспресс-диагностики БГСА при ОТФ во Франции привело к уменьшению применения антибиотиков на 41%, в нашем исследовании удалось снизить частоту назначения антибиотиков на 57% [7, 12].

Одно из тестовых заданий, которые были предложены участковым педиатрам, содержало вопрос: «Какие бактерии являются ключевыми возбудителями ОТФ?». Примерно 2/3 врачей указали единственный верный ответ – *Streptococcus pyogenes*. При этом в 40 и 38% тестов в качестве правильных ответов неверно были указаны *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*.

Таким образом, имеются объективные проблемы в определении показаний к назначению АБТ при ОТФ у детей, связанные со сложностью этиологической диагностики заболевания. Очевидное решение данных проблем – широкое внедрение диагностики стрептококкового тонзиллофарингита с помощью современных экспресс-тестов. Кроме того, у врачей нередко имеются неверные представления относительно этиологии ОТФ: во многих случаях этиологическая роль приписывается бактериям, которые часто выделяются из ротоглотки у детей, но не являются возбудителями заболевания.

Острый средний отит

ОСО встречается у детей преимущественно в первые 3 года жизни. Обычно заболевание развивается у пациентов с ОРВИ и может быть вызвано различными вирусами. Однако чаще причиной ОСО являются бактерии: прежде всего *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, а также *Moraxella catarrhalis*, существенно меньшее место в этиологической структуре занимают *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus* [2]. В США на долю заболевания приходилось до 46% случаев всех назначений антибиотиков у детей (до

Таблица 1. Шкала Сентора в модификации МакАйзека: критерии (А) и вероятность выделения БГСА (Б) [10]		
А.		
Критерий		Оценка (баллы)
Температура тела выше 38°C		+1
Отсутствие кашля		+1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов		+1
Отечность миндалин и наличие в них экссудата		+1
Возраст	от 3 до 14 лет	+1
	от 15 до 44 лет	0
	45 лет и старше	-1
Б.		
Количество баллов	Вероятность стрептококковой инфекции, %	
0	2–3	
1	4–6	
2	10–12	
3	27–28	
4	38–63	

внедрения универсальной вакцинации против пневмококковой и гемофильной инфекций) [13].

Диагностика ОСО основывается на клинических данных и результатах отоскопии. Поскольку заболевание чаще встречается у детей раннего возраста, имеются очевидные проблемы с выявлением ключевой жалобы – боли в ухе. В этой связи в нашей стране ОСО констатируется у детей значительно реже, чем в странах, где педиатры рутинно используют отоскопию. По данным российского исследования, при внедрении в практику педиатра пневматической отоскопии выявление ОСО у детей с респираторными инфекциями увеличилось более чем в 2 раза [14].

Во многих случаях ОСО купируется без применения антибиотиков, однако необходимо учитывать возможность развития опасных системных осложнений этого заболевания: мастоидита, гнойного менингита, абсцесса головного мозга и др. (чаще осложнения развиваются при пневмококковой этиологии заболевания). В качестве абсолютных показаний к назначению антибиотиков при ОСО рассматриваются возраст до 2 лет и тяжелое течение заболевания [2]. Результаты доказательных клинических исследований показывают, что во многих случаях выжидательная тактика в отношении АБТ не ухудшает прогноз заболевания, что позволило Американской академии педиатров рекомендовать отсрочку решения о назначении антибиотиков у детей старше 2 лет с нетяжелым ОСО в случае активного наблюдения в последующие дни. Соответственно, при положительной динамике через 2–3 сут целесообразно воздержаться от назначения антибиотиков [15]. Аналогичная тактика рекомендуется и в российских руководствах [2].

Таким образом, ключевой проблемой при ОСО является его верификация у детей раннего возраста. Решение данной проблемы заключается в применении отоскопии у пациентов с респираторными инфекциями. Считаем целесообразным внедрение наблюдательной тактики в отношении применения антибиотиков при диагностированном ОСО в тех клинических ситуациях, когда это возможно.

Острый риносинусит

ОРС имеет высокую распространенность: по данным эпидемиологических исследований, за 1 год его переносят от 6 до 15% людей. Заболевание вызывают различные вирусы, в небольшом количестве случаев (менее 2%) на фоне ОРВИ развивается бактериальный синусит, который в детской популяции чаще наблюдается у подростков [16]. Так же как при ОСО, основными бактериальными возбудителями при ОРС являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. При рецидивирующем течении заболевания отмечается роль и других возбудителей, прежде всего анаэробов [1–2, 16].

В подавляющем большинстве случаев при ОРС назначение антибиотиков не показано. В то же время отказ от АБТ при бактериальном процессе чреват развитием редких, но очень опасных осложнений: флегмоны орбиты, внутричерепных абсцессов, менингита, тромбоза венозных синусов, остеомиелита костей лицевого скелета и др. **Основами для диагностики бактериального процесса и, соответственно, показаниями для назначения АБТ при ОРС считаются:**

- сохранение симптомов более 10 дней;
- выраженное ухудшение состояния пациента после первоначального улучшения;
- тяжелое течение заболевания: высокая температура тела, обильные гнойные выделения из носа, выраженный болевой синдром, периорбитальный отек.

О бактериальном процессе может свидетельствовать повышение показателей СОЭ и/или С-реактивного белка. При подозрении на бактериальный ОРС целесообразна консультация оториноларинголога и проведение риноскопии. Рентгенологическое обследование (рентгенография или компьютерная томография) не рекомендуются для рутинного исследования и должны применяться у пациентов с тяжелым течением заболевания или подозрением на развитие осложнений [16].

Таким образом, ключевыми проблемами при ОРС являются отказ от назначения антибиотиков у детей с вирусной инфекцией и своевременное выявление пациентов с бактериальными осложнениями. Поскольку определяющее значение имеют клинические данные, для решения указанной проблемы необходимо ознакомление врачей с современными рекомендациями по ведению пациентов с ОРС и, при необходимости, совместное ведение этих пациентов с оториноларингологами.

Внебольничная пневмония

Основные возбудители ВП – бактерии, при этом имеются возрастные особенности этиологической структуры заболевания. Все новорожденные и дети первого полугодия жизни с ВП подлежат госпитализации. В возрасте от 6 мес. до 5 лет основным возбудителем заболевания является *Streptococcus pneumoniae*, на долю которого приходится 70–88% случаев, определенную роль в этом возрасте играют также *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. У детей старше 5 лет увеличивается значение атипичных возбудителей (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*), но при этом остается важная роль *Streptococcus pneumoniae*. Заболевание может иметь вирусную этиологию (особенно в первые годы жизни), однако быстро дифференцировать такие случаи сложно, к тому же в таких ситуациях имеется высокая вероятность развития вирусно-бактериальной ассоциации. Поэтому при выявлении ВП у ребенка требуется обязательное и незамедлительное назначение АБТ [2, 17].

Согласно российским рекомендациям диагноз пневмонии может быть достоверным только в случае рентгенологического подтверждения [17]. В то же время ВОЗ предлагает для диагностики ВП у детей использовать клинические критерии, такие как лихорадка, кашель, тахипноэ. В одном из исследований, включавшем анализ рентгенограмм 1848 детей до 5 лет с установленным по критериям ВОЗ диагнозом «пневмония», показано, что у 82% пациентов не было изменений на рентгенограмме, у 4% имелись признаки бронхопневмонии, а только у 14% были выявлены рентгенологические изменения, характерные для пневмонии [18]. Вероятнее всего, в подавляющем большинстве случаев имел место острый бронхит, который обычно является проявлением ОРВИ и, соответственно, не требует назначения АБТ, за исключением отдельных клинических ситуаций [2]. Очевидно, что критерии ВОЗ имеют значение для ситуаций, когда недоступно проведение рентгенологического исследования и анализа крови. В остальных случаях их использование приводит к значительному увеличению объема неоправданной АБТ. В то же время диагноз ВП при обращении к педиатру в амбулаторной практике своевременно (в первые 3 сут) верифицируется не более чем у 30% пациентов [19].

Таким образом, ВП рассматривается как абсолютное показание к назначению АБТ, в связи с чем не возникает вопросов о необходимости применения анти-

биотиков при установленном в соответствии со стандартом РФ диагнозе. Однако существуют проблемы, которые могут быть обусловлены как гипер-, так и гиподиагностикой заболевания. Внедрение алгоритма диагностики при подозрении на ВП и расширение возможностей для проведения быстрого обследования помогают нивелировать эти недостатки.

Выбор оптимального препарата для АБТ

Для оптимального выбора антибиотика в конкретной клинической ситуации необходимо учитывать целый ряд факторов: наличие у пациента аллергии, концентрацию лекарственного препарата в очаге инфекции, чувствительность возбудителя инфекции к антибиотикам. Поскольку в реальной клинической практике в амбулаторных условиях АБТ чаще всего проводится эмпирически (т. е. без выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам), то необходимо рассматривать спектр возможных возбудителей и оценивать их возможную резистентность.

Острый тонзиллофарингит

Назначение антибиотиков при ОТФ (за исключением редких случаев) направлено против БГСА. Данный возбудитель не только не обладает способностью продуцировать β -лактамазы (как и другие стрептококки), но и не имеет других механизмов резистентности к β -лактамам антибиотикам – пенициллинам и цефалоспорином. Однако БГСА может быть резистентен к антибактериальным препаратам других групп. В ходе динамического российского многоцентрового исследования, проходившего в 1999–2009 гг., были получены данные о резистентности 860 штаммов БГСА, большинство из которых были выделены из ротоглотки. По результатам данного исследования отмечаются высокий уровень резистентности штаммов БГСА к тетрациклинам, небольшой уровень резистентности к 14- и 15-членным макролидам

(до 13%) и хлорамфениколу (до 10%), минимальная резистентность к 16-членным макролидам и линкозамидам (менее 4%), а также фторхинолонам (менее 5%) и ко-тримоксазолу (менее 1%) [20].

Как в отечественных, так и в зарубежных руководствах в качестве препаратов выбора для лечения стрептококкового тонзиллофарингита рассматриваются пенициллины – феноксиметилпенициллин и амоксициллин [2, 21]. Однако нередко может наблюдаться клиническая и микробиологическая неэффективность пенициллинов при стрептококковом ОТФ. Установлено, что ведущей причиной этого является продукция β -лактамаз копатогенной флорой ротоглотки (*Bacteroides spp.*, *Staphylococcus aureus* и др.) [22]. В связи с этим у пациентов с рецидивирующим ОТФ и/или получавших недавно антибиотики рекомендуется применение ингибиторозащищенных аминопенициллинов или цефалоспоринов, а в случае аллергии на β -лактамы антибиотики – линкозамидов [2, 21]. Также в качестве возможных причин неэффективности пенициллинов при ОТФ рассматриваются подавление в результате АБТ α -гемолитических (зеленящих) стрептококков, которые являются представителями нормальной микрофлоры ротоглотки и препятствуют колонизации БГСА [22], и низкая приверженность пациентов к лечению [23]. В целом возможная неэффективность пенициллинов, которая может быть связана с разными причинами, ведет к снижению значимости этих антибиотиков в лечении ОТФ. В то же время в подавляющем большинстве случаев необоснованный отказ от использования пенициллинов является ошибочным.

Еще одна проблема при выборе антибиотика для лечения ОТФ – нередкое развитие аллергических реакций на пенициллины [24]. Если у пациентов есть указания на аллергию на β -лактамы антибиотики в анамнезе, то для лечения ОТФ рекомендуется использование макролидов [1–2, 21]. Однако в этом случае существует

Реклама



Научно-практическая конференция ЗАБОЛЕВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ПЕДИАТРИИ

27 ноября 2014

Здание Правительства Москвы,
Москва, Новый Арбат 36/9

Научный руководитель и председатель конференции: **В.Ф.Учайкин**, академик РАН, главный детский инфекционист МЗ РФ, главный педиатр ГМУ УДП РФ, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей №1 ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» МЗ РФ

Совет экспертов: **Б.М.Блохин, А.Г.Боковой, И.Н.Захарова, Е.П.Карпова, А.С.Лопатин, А.П.Якушенкова**

В программе конференции: эпидемиология заболеваний органов дыхания, порядок и стандарты оказания помощи детям с заболеванием дыхательных путей, инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания, вирусы пневмонии у детей, вакцинопрофилактика, иммунокоррекция у часто болеющих детей

Приглашаются педиатры, оториноларингологи, аллергологи, клинические иммунологи, врачи функциональной диагностики

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ

По окончании – выдается сертификат с указанием зачетных единиц (кредитов), которые могут учитываться при прохождении аттестации

Конференция **транслируется в online режиме** на сайтах www.medq.ru и www.medconference.ru

Подробности о получении сертификата дистанционного участника на сайте www.medQ.ru

риск неудачи терапии из-за резистентности БГСА. Как было сказано выше, резистентность возбудителя в разной степени проявляется в отношении различных макролидов. Это подтверждает еще одно многоцентровое российское исследование, проведенное в 2004–2007 гг., в котором также были отмечены принципиальные региональные особенности резистентности БГСА к макролидам [25]. В целом с учетом имеющихся в настоящее время данных предпочтение в лечении ОТОФ отдается 16-членным макролидам: джозамицину, мидекамицину, спирамицину.

Также фактором, влияющим на выбор АБТ, является трудность дифференциальной диагностики по клиническим признакам между стрептококковым ОТОФ и инфекционным мононуклеозом. Использование аминопенициллинов (ампициллина, амоксициллина, в т. ч. в составе ингибиторозащищенных препаратов) при инфекционном мононуклеозе приводит к развитию пятнисто-папулезной сыпи практически у всех пациентов [24]. Необходимо отметить, что накоплены обширные данные по использованию цефалоспоринов при ОТОФ у детей, которые были представлены в метаанализе, включавшем 35 исследований с участием более 7000 пациентов. Во всех исследованиях сравнивалась эффективность 10-дневных курсов перорального приема цефалоспоринов (I–III поколения) и пенициллина. Установлено, что, несмотря на абсолютную активность против БГСА, клиническая и микробиологическая эффективность цефалоспоринов была существенно выше, чем у пенициллина. Более высокая эффективность цефалоспоринов может объясняться их устойчивостью ко многим β-лактамазам, слабой активностью в отношении α-гемолитических стрептококков, а также более значимыми концентрациями препаратов в небных миндалинах [26].

В ходе тестового контроля знаний участковым педиатрам был задан вопрос: «К каким антибактериальным препаратам всегда чувствителен *Streptococcus pyogenes*?». Только 54% и 40% врачей указали в качестве ответа пенициллина и цефалоспорины соответственно. При этом в 25% случаев неверно были указаны макролиды. Еще одно тестовое задание содержало вопрос: «Какие антибиотики считаются препаратами выбора для ребенка 3 лет со стрептококковым тонзиллофарингитом?». Только 17% и 48% врачей выбрали правильные ответы: пенициллин и амоксициллин соответственно. При этом 71% врачей указали в ответах амоксициллин/клавуланат, а 23% – азитромицин. В ответе на вопрос: «Какие макролиды обладают наибольшей активностью в отношении *Streptococcus pyogenes*?» только 27% участковых педиатров назвали джозамицин и лишь 8% – спирамицин. При этом 60 и 79% врачей неверно отметили азитромицин и кларитромицин соответственно.

Таким образом, имеется целый ряд проблем в выборе оптимального антибиотика при ОТОФ у детей, связанных как с эффективностью, так и с безопасностью препаратов. Решение данных проблем заключается в учете всех актуальных факторов для выбора АБТ у конкретного пациента в конкретной клинической ситуации. К сожалению, участковые педиатры часто имеют неверные представления об эффективности антибиотиков при инфекциях, вызванных БГСА, что может быть причиной неправильного выбора препарата для АБТ.

Острый средний отит и риносинусит

В этиологической структуре ОСО и ОРС ключевую роль играют одни и те же бактериальные возбудители: *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, в

меньшей степени – *Moraxella catarrhalis*, поэтому принципы выбора АБТ при данных заболеваниях во многом совпадают. Препаратом выбора при ОСО и ОРС является амоксициллин, который в подавляющем большинстве случаев высокоэффективен в отношении возбудителей заболеваний. По данным динамического российского многоцентрового исследования, проходившего в 1999–2009 гг., резистентность к амоксициллину у пневмококка составляет менее 0,5% (анализ почти 2,5 тыс. штаммов) [27], а у гемофильной палочки – менее 6% (анализ почти 700 штаммов) [28].

У детей при наличии риска того, что заболевание вызвано штаммом *Haemophilus influenzae*, продуцирующим β-лактамазы (при недавнем приеме антибиотиков), и в случае неэффективности стартовой терапии амоксициллином в течение 3-х дней рекомендуется применение ингибиторозащищенного аминопенициллина или цефуроксима аксетила. При рецидивирующем ОРС применение ингибиторозащищенного аминопенициллина целесообразно также в связи с увеличением роли анаэробных бактерий. У пациентов с аллергией на β-лактамы антибиотики при ОСО и ОРС рекомендуется применение макролидов: азитромицина или кларитромицина (другие препараты этой группы не имеют значимой активности против *Haemophilus influenzae*) [2]. Трудность составляет выбор антибиотика у детей с аллергией на β-лактамы антибиотики, в случае недавнего приема антибиотиков или при неэффективности макролидов. Необходимо учитывать, что даже азитромицин, имеющий в отношении *Haemophilus influenzae* высокую активность *in vitro* (резистентность в России – ниже 2% [28]), обеспечивает эрадикацию возбудителя менее чем в половине случаев, что, возможно, связано с недостаточной концентрацией антибиотика в жидкости среднего уха [29].

Использование препаратов других групп (линкозамиды, тетрациклины, хлорамфеникол, ко-тримоксазол, аминогликозиды, фторхинолоны) при ОСО и ОРС у детей не показано из-за низкой активности в отношении ключевых возбудителей, неудовлетворительного профиля безопасности и/или возрастных ограничений к применению [2]. В данном случае целесообразно проанализировать аллергоanamnez пациента: если реакция была зафиксирована на пенициллины, то можно рассмотреть вопрос о применении цефалоспоринов. Данные обзоров многочисленных исследований показали, что у пациентов с аллергией на пенициллины существенная частота перекрестной реакции наблюдается только на цефалоспорины I поколения (примерно в 11% случаев), тогда как на цефалоспорины III поколения она незначительна (менее 1%). Это дает основание для назначения цефалоспоринов III–IV поколения пациентам с аллергией на пенициллины [24, 30]. Соответственно, у детей с аллергией на пенициллины в случае недавнего приема антибиотиков в качестве альтернативных препаратов для лечения ОСО и ОРС можно рассматривать цефалоспорины III поколения. В инструкциях к ряду препаратов (цефтибутен, цефотаксим, цефтриаксон) такая возможность допускается. Однако необходимо учитывать, что пероральные цефалоспорины III поколения, как правило, обладают невысокой активностью в отношении *Streptococcus pneumoniae* (резистентные к пенициллину штаммы устойчивы к цефиксиму, цефтибутену) [27]. В то же время парентеральный цефалоспорин III поколения цефтриаксон не только высокоактивен в отношении возбудителей ОСО и ОРС, но и создает высокие концентрации в жидкости среднего уха. Это дает возможность использовать данный антибиотик при ОСО в виде короткого курса – 1–3 дня [2].

Одно из тестовых заданий, которые были предложены участковым педиатрам, содержало вопрос: «Какие бактерии являются основными возбудителями ОСО у детей?». Менее половины врачей указали 2 верных ответа: *Haemophilus influenzae* (48%) и *Streptococcus pneumoniae* (40%). При этом в 40 и 38% тестов в качестве правильных ответов ошибочно были названы *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus aureus*. Также был задан вопрос: «Какие бактерии являются основными возбудителями острого бактериального риносинусита у детей младше 5 лет?». Большинство врачей верно указало в ответах *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* – в 63 и 54% случаев соответственно. Но в то же время только 8% участковых педиатров назвали среди основных возбудителей *Moraxella catarrhalis*, а 52% ошибочно указали *Staphylococcus aureus*. Еще один вопрос звучал следующим образом: «Какие антибиотики считаются препаратами выбора для лечения нетяжелого ОСО у ребенка 10 мес., который ранее не получал АБТ?». Только 40% участковых педиатров дали верный ответ – амоксициллин. При этом 52% неверно назвали амоксициллин/клавуланат, а 21% – азитромицин.

Таким образом, определенной сложностью в лечении ОСО и ОРС является выбор препарата для АБТ у детей с аллергией на пенициллины при неэффективности макролидов. Эта проблема во многом может быть решена путем применения цефалоспоринов III поколения. Частое неверное представление участковых педиатров об этиологии ОСО и ОРС может приводить к ошибкам в выборе антибиотика.

Внебольничная пневмония

Как уже упоминалось, ВП у детей могут вызывать различные бактерии, при этом имеются принципиальные возрастные особенности этиологии (табл. 2). Безусловно, основным критерием выбора антибиотика для лечения ВП у детей является этиологическая структура заболевания. При выборе препарата для АБТ также нужно учитывать возраст ребенка, тяжесть заболевания и наличие осложнений, преморбидный фон и ряд других факторов.

В качестве основного препарата для лечения ВП у детей от 3 мес. до 5 лет как российские, так и зарубежные руководства указывают амоксициллин, который сохраняет высокую активность в отношении пневмококка – основного и наиболее опасного возбудителя ВП в этом возрасте. Эффективность амоксициллина при ВП

(в т. ч. при тяжелой) у детей показана в ряде современных систематических обзоров [19]. В руководстве Американского общества по инфекционным заболеваниям в качестве одного из препаратов для лечения ВП у детей назван левофлоксацин [31]. В этой связи необходимо отметить, что все зарегистрированные в настоящее время в России фторхинолоны противопоказаны для применения у детей до 18 лет (исключение – цiproфлоксацин, который разрешен по отдельным показаниям), а на отечественном фармацевтическом рынке нет пероральной формы левофлоксацина для детей. Поэтому в нашей стране основными препаратами для АБТ при ВП у детей остаются пенициллины, макролиды и цефалоспорины, в отдельных случаях – антибиотики из других групп (табл. 3).

В российских рекомендациях ингибиторозащищенные аминопенициллины рассматриваются в качестве препаратов выбора для лечения ВП у детей в определенных случаях – в частности, при наличии фонового заболелания или у детей, которые получали антибиотики в последние 3 мес. [17]. В случае если ВП вызвана атипичными бактериями, а также у пациентов с аллергией на пенициллины рекомендуется использовать макролиды. При этом нужно учитывать, что у детей первых лет жизни в этиологической структуре заболелания определенную роль играет *Haemophilus influenzae*, в отношении которой из макролидов активность могут проявлять только азитромицин и кларитромицин [28]. В то же время в отношении *Streptococcus pneumoniae* большую активность проявляют 16-членные макролиды [25].

Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев при ВП назначается эмпирическая АБТ, т. е. без верификации возбудителя, что может быть сопряжено с ошибочным выбором антибиотика. Наибольшее значение данная проблема имеет при ВП у детей школьного возраста, когда в этиологической структуре важную роль играют и типичные, и атипичные бактерии [17].

При ответе на заданный в ходе тестирования вопрос: «Какие возбудители чаще вызывают ВП в возрасте от 3 мес. до 5 лет?» большинство педиатров (81%) отметили единственный верный ответ – *Streptococcus pneumoniae*. Нередко отмечались и неверные ответы, в частности, 1/4 врачей выбрали *Mycoplasma pneumoniae*, которая в этом возрасте не играет большой роли в этиологии ВП. Также был задан вопрос: «Какие антибиотики считаются препаратами выбора для лечения ВП, вызванной типичными возбудителями, у ребенка 4 лет?». Только 31% участковых педиатров назвали амоксициллин, тогда как амоксициллин/клавуланат (второй правильный ответ) – 79%. При этом 21 и 38% врачей ошибочно назвали азитромицин и кларитромицин соответственно.

Таким образом, при выборе антибиотика для лечения ВП имеет место проблема, связанная с разнообразием этиологии заболелания. Определенной пробле-

Таблица 2. Этиологическая структура ВП у детей [17]

Возраст	Ключевые возбудители
От 3 мес. до 5 лет	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Старше 5 лет	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Таблица 3. Выбор антибиотика для лечения ВП у детей в зависимости от возбудителя [17]

Возбудитель	Препараты выбора		Альтернативные препараты
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Амоксициллин, амоксициллин/клавуланат	Макролиды	Ампициллин (парентерально), амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–IV поколения, карбапенемы, линкозамиды
<i>Haemophilus influenzae</i>		Азитромицин, кларитромицин, цефуроксим	Ампициллин (парентерально), амоксициллин/клавуланат, цефалоспорины II–IV поколения, карбапенемы
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>	Макролиды		–

мой является неверное представление части педиатров относительно этиологии ВП у детей разного возраста и эффективности антибиотиков при ВП. В частности, отмечается недооценка роли амоксициллина в качестве эффективного антипневмококкового препарата.

Определение режима применения выбранного препарата

Для достижения целей АБТ (которые могут иметь некоторые отличия в зависимости от заболевания) большое значение имеет не только правильный выбор антибиотика, но и определение оптимального режима его применения: дозировки, длительности, а в ряде случаев – и других критериев.

Острый тонзиллофарингит

Целью АБТ при стрептококковом ОТФ является не только излечение пациента, но и эрадикация БГСА, которая предотвращает развитие осложнений (в т. ч. поздних) и распространение инфекции. В связи с этим при ОТФ рекомендуется 10-дневный курс АБТ, за исключением 2-х антибиотиков:

- бензатинпенициллина – пенициллина пролонгированного действия (эффект длится несколько недель), который вводится однократно в/м;
- азитромицина – макролида, имеющего специфическую фармакокинетику (концентрация длительно сохраняется в тканях после отмены), который назначается на 5 дней. При этом курсовая доза данного препарата при ОТФ должна быть в 2 раза выше обычной (60 мг/кг, а не 30 мг/кг) [1–2].

Ряд исследований показал, что назначенный 10-дневный курс лечения пенициллином большинство больных не проходит, что ведет к снижению эффективности терапии. В связи с этим начали проводиться клинические испытания коротких курсов антибиотиков [32]. В Кокрановском систематическом обзоре, включавшем 20 доказательных исследований (более 13 тыс. пациентов), сравнивалась эффективность коротких курсов АБТ и стандартного 10-дневного курса лечения пенициллином при ОТФ у детей. Установлено, что микробиологическая эффективность и частота рецидивов не имели достоверных различий при короткой и стандартной длительности курса АБТ [33].

В ходе тестирования участковым педиатрам был задан вопрос: «Какой курс лечения может быть рекомендован ребенку 5 лет при остром стрептококковом тонзиллофарингите?». Лишь 29% врачей отметили правильный ответ – 10-дневный курс лечения пенициллином, еще 52% отметили второй верный ответ – 5-дневный курс лечения азитромицинами. При этом по 33% врачей неверно указали 7-дневный курс лечения пенициллином и 3-дневный курс лечения азитромицином.

Таким образом, основная проблема в определении режима АБТ у детей с ОТФ – это низкая комплаентность пациентов. В случае низкой приверженности к лечению целесообразно применение антибиотиков, которые обеспечивают высокую эффективность и при коротких курсах применения. Также проблему составляет то, что врачи недостаточно осведомлены о необходимой длительности АБТ при стрептококковом ОТФ.

Острый средний отит

Определенной проблемой в лечении пневмококковых инфекций, в частности ОСО, ВП, является выбор дозы амоксициллина (в т. ч. в составе ингибиторозащитных пенициллинов). В российских рекомендациях

для лечения ОСО (а также ОРС и ВП) у детей указана доза 40–45 мг/кг/сут [2].

Так же как и другие стрептококки, *Streptococcus pneumoniae* не продуцирует β-лактамазы, его резистентность к β-лактамам антибиотикам обусловлена модификацией пенициллинсвязывающего белка. Преодоление резистентности в данном случае возможно путем повышения дозы амоксициллина до 80–90 мг/кг/сут. Использование указанных доз амоксициллина рекомендуется для лечения инфекций у детей (вызванных *Streptococcus pneumoniae*) в регионах с высоким уровнем резистентности пневмококка к пенициллину; пациентам с риском того, что заболевание вызвано резистентным штаммом пневмококка [17].

В течение последних десятилетий отмечается глобальный рост уровня резистентности пневмококка к пенициллину. По данным динамического российского многоцентрового исследования, проходившего в 1999–2009 гг., доля штаммов пневмококка с высокой резистентностью к пенициллину составила 2,1%, с промежуточной резистентностью – 9,1%. Однако, как уже было сказано выше, уровень резистентности *Streptococcus pneumoniae* к амоксициллину составил всего 0,4% [27]. Аналогичная картина, когда резистентность *Streptococcus pneumoniae* к амоксициллину была существенно меньше, чем к пенициллину, наблюдалась во время исследований, выполненных в других странах [19]. Полученные данные свидетельствуют о том, что на сегодняшний день в России нет оснований для широкого применения высоких доз амоксициллина.

Определенной проблемой является выбор кратности применения амоксициллина, в т. ч. в комбинации с ингибитором β-лактамаз. Согласно рекомендациям и инструкциям по применению эти препараты можно использовать как 3, так и 2 р./сут [2]. По данным Кокрановского систематического обзора, при ОСО у детей эффективность амоксициллина не имеет отличий в случаях приема суточной дозы препарата за 2 или 3 раза [34]. В то же время необходимо учитывать, что предиктором эффективности амоксициллина, как и других β-лактамов антибиотиков, является показатель Т>МПК, т. е. время (Т), в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) для возбудителя. Считается, что для достижения надежного эффекта показатель Т>МПК должен составлять не менее 40% от времени между приемами препарата, а максимальный эффект должен наблюдаться при значении более 50% [35]. В ряде исследований было показано, что показатель Т>МПК для *Streptococcus pneumoniae* достоверно выше в случае разделения суточной дозы амоксициллина или амоксициллина/клавуланата на 3 приема по сравнению с 2-кратным приемом [36–37]. В связи с этим при лечении среднетяжелых и тяжелых форм ОСО дозу амоксициллина или амоксициллина/клавуланата (при пероральном приеме) целесообразно назначать 3 р./сут.

Рекомендуемая длительность АБТ при ОСО составляет от 5 до 10 дней в зависимости от тяжести заболевания. Исключение составляют азитромицин, который допустимо применять 3–5 дней, а также цефтриаксон, длительность курса которого составляет 1–3 дня [1–2].

Участковым педиатрам был задан вопрос: «Какая тактика лечения целесообразна в случае выделения у ребенка 1 года со средним отитом штамма *Streptococcus pneumoniae*, резистентного к пенициллину?». Только 19% врачей выбрали верный ответ – назначение амоксициллина в высокой дозе. При этом 60% неверно указали амоксициллин/клавуланат, а 56% – азитромицин.

Таким образом, при выборе режима АБТ при ОСО существует проблема, связанная с выбором режима применения амоксициллина и ингибиторозащищенных аминопенициллинов. Решение проблемы заключается в определении на основании современных научных данных контингента пациентов, требующих повышения дозы амоксициллина и разделения суточной дозы амоксициллина на 3 приема. Также проблемой является низкий уровень осведомленности врачей о возможности преодоления резистентности *Streptococcus pneumoniae* к пенициллинам.

Острый риносинусит

Вследствие схожей этиологической структуры бактериального ОРС и ОСО при выборе режима применения АБТ имеют место проблемы, описанные выше. Рекомендуемая длительность АБТ при бактериальном ОРС составляет от 7 до 14 дней в зависимости от тяжести заболевания. Исключение составляет азитромицин, который допустимо применять 3–5 дней [2]. Дополнительно следует отметить, что, согласно современным рекомендациям, детям с бактериальным ОРС целесообразно назначение антибиотиков в комбинации с назальными кортикостероидами [16].

Внебольничная пневмония

В связи с тем, что *Streptococcus pneumoniae* занимает важное место в этиологической структуре ВП, при выборе режима применения АБТ в лечении данного заболевания имеются те же проблемы, что при ОСО и бактериальном ОРС. Очевидную проблему составляет выбор оптимальной продолжительности АБТ при ВП у детей. Российские и зарубежные руководства рекомендуют проводить АБТ от 7 до 14 дней (для азитромицина – 3–5 дней) в зависимости от этиологии, тяжести и течения за-

болевания [2, 19]. При этом в последнее время появляются рекомендации по использованию более коротких курсов АБТ при ВП. В Кокрановском систематическом обзоре, включавшем 3 крупных рандомизированных исследования (почти 6 тыс. пациентов), было показано, что у детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с нетяжелой пневмонией 3-дневный курс АБТ эффективен так же, как 10-дневный курс [38]. Однако в ряде публикаций результаты данного обзора были подвергнуты серьезной критике [19]. Это связано с тем, что диагноз ставился в соответствии с критериями ВОЗ, о которых было сказано выше; имеется высокая вероятность того, что у большинства детей, включенных в эти исследования, была вирусная инфекция, и применение АБТ у них не требовалось в принципе. В то же время недавнее доказательное исследование, включавшее детей с рентгенологически подтвержденной нетяжелой ВП в возрасте от 6 мес. до 5 лет, показало, что эффективность 3-дневного курса АБТ составляет только 60%. При этом 5- и 10-дневные курсы показали эффективность во всех случаях [39].

Таким образом, имеет место проблема выбора продолжительности проведения АБТ у детей с ВП. Детальный анализ имеющихся в настоящее время научных данных показывает, что длительность АБТ при подтвержденной ВП у детей должна составлять не менее 5 дней.

Заключение

В настоящее время АБТ у детей с респираторными инфекциями в амбулаторной практике сопряжена с целым рядом серьезных проблем, которые связаны как с правильным определением показаний к назначению антибиотиков, так и с оптимальным выбором антибактериального препарата и режима его применения. Решение этих проблем требует проведения организационных мероприятий, направленных на выполнение

Реклама



XIV Научно-практическая конференция

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА от диагностики к лечению

8 октября 2014

Здание Правительства Москвы,
Москва, ул. Новый Арбат, д.36/9



Научный руководитель и председатель – В.Н. Прилепская, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НЦАГИП им. акад. В.И.Кулакова» МЗ РФ

Конференция посвящена одной из актуальных проблем современного общества – сохранению здоровья женщин различного возраста. Будут представлены доклады ведущих специалистов (акушеров-гинекологов, терапевтов, психологов, сексологов и других специалистов) об основных проблемах здоровья девочек, молодых женщин, женщин зрелого возраста и периода пре- и постменопаузы. Отражены последние достижения в области диагностики, лечения и профилактики наиболее часто встречающихся в эти возрастные периоды женских болезней. Конференция будет проведена с позиций международных и отечественных стандартов ведения пациенток, с особым вниманием на практические аспекты обсуждаемых проблем. Предусмотрены интерактивное обучение, дискуссии, круглые столы с обсуждением сложных проблем акушерско-гинекологических и смежных дисциплин.

Приглашаются акушеры-гинекологи, дерматовенерологи, инфекционисты, терапевты, врачи общей практики
Участие бесплатное. Регистрация на сайте www.medQ.ru

Конференция включена в Пилотный проект «Внедрение непрерывного медицинского образования» МЗ РФ
По окончании – выдается сертификат с уникальным кодом

Конференция транслируется в **online-режиме** на сайтах www.medQ.ru и www.medconference.ru
Получить сертификат дистанционного участника можно после регистрации на сайте www.medconference.ru в день проведения конференции

Координатор: МЕДЗНАНИЯ +7(495) 614 43 63, 614 40 61 www.medQ.ru info@medQ.ru

современных клинических рекомендаций и усиление контроля за фармакотерапией при респираторных инфекциях (прежде всего за счет вневедомственной экспертизы).

На наш взгляд, необходимо принципиальное изменение подхода к повышению уровня знаний врачей относительно применения антибиотиков. Первые результаты проведенного нами тестирования участковых педиатров демонстрируют низкий уровень их осведомленности о современных аспектах АБТ. Это требует внедрения образовательных технологий, которые направлены на формирование умений и навыков, связанных с применением антибиотиков в педиатрической практике: интерактивных семинаров и практикумов с решением ситуационных задач, исходным и итоговым контролем знаний. С целью оценки эффективности системы образования врачей необходимо проведение динамических фармакоэпидемиологических исследований применения антибиотиков в детских амбулаторных учреждениях.

Литература

1. Острые респираторные инфекции у детей: лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 72 с.
2. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии. Вып. 2. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 608 с.
3. Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному здравоохранению. URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru>.
4. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions // *Lancet Infect. Dis.* 2013. Vol. 13. N 12. P. 1057–1098.
5. Linder J.A., Bates D.W., Lee G.M., Finkelstein J.A. Antibiotic treatment of children with sore throat // *JAMA.* 2005. Vol. 294. N 18. P. 2315–2322.
6. Bisno A.L. Acute pharyngitis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. N 3. P. 205–211.
7. Dronov I.A., Botneva A.V., Neskorodova K.A., Malakhova-Kapanadze M.A. The experience of rapid diagnosis of streptococcal tonsillopharyngitis in children in outpatient care // 4th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona, Spain, 10-13 May 2014. Poster R342.
8. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 5. N 11. CD000023.
9. Шлынев К.В., Кречиков В.А. Современные подходы к диагностике стрептококкового фарингита // *KMAX*, 2007. Т. 9. № 1. С. 20–33.
10. McIsaac W.J., White D., Tannenbaum D., Low D.E. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat // *CMAJ.* 1998. Vol. 158. N 1. P. 75–83.
11. Maizia A., Letrillart L., Colin C. Diagnostic strategies for acute tonsillitis in France: a cost-effectiveness study // *Presse Med.* 2012. Vol. 41. N 4. P. 195–203.
12. Portier H., Grappin M., Chavanet P. New strategies for angina case management in France // *Bull. Acad. Natl. Med.* 2003. Vol. 187. N 6. P. 1107–1116.
13. Jacobs M.R. Emergence of antibiotic resistance in upper and lower respiratory tract infections // *Am. J. Manag. Care.* 1999. Vol. 5. Suppl. 11. P. 651–661.
14. Тарасова Г.Д. Эпидемиология острого среднего отита в детской практике: Мат-лы Межд. конф. «Антибактериальная терапия в педиатрии». 25-26 мая 1999. С. 26–29.
15. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. N 5. P. 1451–1465.
16. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 // *Rhinol. Suppl.* 2012. Vol. 23. P. 1–298.
17. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. М., 2010. 64 с.
18. Hazir T., Nisar Y.B., Qazi S.A. et al. Chest radiography in children aged 2-59 months diagnosed with non-severe pneumonia as defined by World Health Organization: descriptive multicentre study in Pakistan // *BMJ.* 2006. Vol. 333. P. 629.
19. Генне Н.А., Малахов А.Б., Волков И.К. и др. К вопросу о дальнейшем развитии научно-практической программы по внебольничной пневмонии у детей // *PMЖ. Педиатрия.* 2014. № 3. С. 188–193.
20. Азовскова О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В. и др. Динамика антибиотикорезистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг. // *KMAX.* 2012. Т. 14. № 4. С. 309–321.
21. Gerber M.A., Baltimore R.S., Eaton C.B. et al. Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis // *Circulation.* 2009. Vol. 119. P. 1541–1551.
22. Brook I., Gober A.E. Role of bacterial interference and beta-lactamase-producing bacteria in the failure of penicillin to eradicate group A streptococcal pharyngotonsillitis // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1995. Vol. 121. N 12. P. 1405–1409.
23. Pichichero M.E. The Importance of Bacteriologic Eradication in the Treatment of Group A Streptococcal Tonsillopharyngitis // *Clin. Pediatr.* 2007. Vol. 46. P. 3–16.
24. Pichichero M.E. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients // *Pediatrics.* 2005. Vol. 115. N 4. P. 1048–1057.
25. Сидоренко С.В., Грудина С.А., Филимонова О.Ю. и др. Резистентность к макролидам и линкозамидам среди *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации // *Клин. фармакол. и терапия.* 2008. Т. 17. № 2. С. 1–4.
26. Casey J.R., Pichichero M.E. Metaanalysis of cephalosporin versus penicillin treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children // *Pediatrics.* 2004. Vol. 113. N 4. P. 866–882.
27. Козлов П.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. // *KMAX.* 2010. Т. 12. N 4. С. 329–341.
28. Сивая О.В., Козлов П.С., Кречикова О.И. и др. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПетАС // *KMAX.* 2014. Т. 16. № 1. С. 57–69.
29. Leibovitz E., Jacobs M.R., Dagan R. *Haemophilus influenzae*: a significant pathogen in acute otitis media // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004. Vol. 23. N 12. P. 1142–1152.
30. Campagna J.D., Bond M.C., Schabelman E., Hayes B.D. The Use of Cephalosporins in Penicillin-allergic Patients: A Literature Review // *J. Emerg. Med.* 2012. Vol. 42. N 5. P. 612–620.
31. Bradley J.S., Byington C.L., Shah S.S. et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 53. N 7. P. 25–76.
32. Pichichero M.E. Streptococcal Tonsillopharyngitis: Advantages of Shorter Antibiotic Courses. 2001. URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/418264>.
33. Altamimi S., Khalil A., Khalawi K.A. et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 21. N 1. CD004872.
34. Thanaviratnanich S., Laopaiboon M., Vatanasapt P. Once or twice daily versus three times daily amoxicillin with or without clavulanate for the treatment of acute otitis media // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 12. CD004975.
35. Craig W.A. Antimicrobial resistance issues of the future // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1996. Vol. 25. N 4. P. 213–217.
36. Jacobs M.R. Building in efficacy: developing solutions to combat drug-resistant *S. pneumoniae* // *Clin. Microbiol. Infect.* 2004. Vol. 10. Suppl. 2. P. 18–27.
37. Fonseca W., Hoppu K., Rey L.C. et al. Comparing pharmacokinetics of amoxicillin given twice or three times per day to children older than 3 months with pneumonia // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003. Vol. 47. N 3. P. 997–1001.
38. Haider B.A., Saeed M.A., Bhutta Z.A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 16. N 2. CD005976.
39. Greenberg D., Givon-Lavi N., Sadaka Y. et al. Short-course Antibiotic Treatment for Community-acquired Alveolar Pneumonia in Ambulatory Children: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2014. Vol. 33. N 2. P. 136–142.

Пимафуцин®

натамицин



Препарат №1

для лечения молочницы*

- Высокая эффективность^{1,2}
- Наличие трёх лекарственных форм³
- Отсутствие зарегистрированных в РФ случаев резистентности *Candida* spp.⁴
- Высокий профиль безопасности^{5,6}
- Разрешен к применению на всех сроках беременности и в период лактации³

* По данным продаж противогрибковых средств для местной терапии вульвовагинального кандидоза (EphMRA3:G01B). IMS 2013.



1. Прилепская В. Н., Пикуза В. В. Клиническая фармакология и терапия 1994; №3: 85.
2. Новиков Б. Н. Гинекология 2007; №3: 16–18.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Пимафуцин® (П013552/01).
4. Мальбахова Е. Т. Акушерство и гинекология 2009; № 4: 44–46.
5. Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P. Acute and chronic toxicity of pimaricin. *Reproductive Toxicology* 2003; 17: 387–391.
6. Levinas GJ, Ribelin WE, Shaffer CB. A case-control teratological study of vaginal natamycin treatment during pregnancy. *Toxicol and Appl Pharmacol* 1966; 8: 97–109.

Представительство компании «Астеллас Фарма Еуроп Б. В.» (Нидерланды) г. Москва.
109147, Россия, Москва, ул. Марксистская, д. 16. Тел. +7(495) 737-07-55. Факс +7(495) 737-07-53.

 **astellas**
Свет, ведущий к жизни

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

№ П013552/01-07/0611, № П013552/02-09/1008, № П013552/03-03/0309
RUS/PH/032/20144-Kasht/286

Роль ретроцервикального эндометриоза в генезе бесплодия. Клинический случай и обзор литературы

Профессор А.А. Попов, к.м.н. Б.А. Слободянюк, к.м.н. Т.Н. Мананникова, к.м.н. А.А. Федоров, Т.З. Чантурия, Р.А. Барто

ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава МО

Эндометриоз в структуре гинекологических заболеваний занимает 3-е место после воспалительных заболеваний органов малого таза и новообразований женских репродуктивных органов. По данным исследований, наиболее часто эндометриоз встречается у женщин репродуктивного возраста, составляя от 2 до 27% (в среднем 10–15%). Одной из самых тяжелых форм эндометриоза является глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) с вовлечением кишки (5–12% всех случаев эндометриоза). Чаще всего поражаются прямая (13–53%) и сигмовидная кишки (18–47%), реже вовлекаются другие органы: тонкая кишка (2–5%), аппендикс (3–18%) и др. Самыми частыми проявлениями эндометриоза являются: тазовые боли, бесплодие и симптомы сдавления смежных органов (кишка, мочеточник, мочевого пузыря). Известно, что бессимптомный ретроцервикальный эндометриоз лишь в редких случаях имеет прогрессирующее течение. В проведенном проспективном обсервационном исследовании, включающем 88 женщин с подтвержденными эндометриозными инфильтратами, при среднем сроке наблюдения в 6 лет прогрессия заболевания или появление болевого синдрома наблюдалась в 9,7% случаев [1]. Таким образом, бессимптомный эндометриоз не является показанием для хирургического лечения.

Клинический случай

Пациентка К., 30 лет. Обратилась в медицинское учреждение с жалобами на болезненные и обильные менструации, беспокоящие в течение 5 лет, оценка по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) – 10 баллов (из 10 возможных), диспареунию (боли при половом контакте) – по ВАШ 5 баллов, а также тазовые боли, больше справа, по ВАШ – 8 баллов, беспокоят в течение 4 лет. Пациентка бессистемно принимала оральные контрацептивы и нестероидные противовоспалительные препараты, однако

симптоматика прогрессировала. Также пациентка страдает первичным бесплодием в течение 7 лет (партнер обследован, спермограмма – нормозооспермия, 65% сперматозоидов A+B). Из анамнеза: менструации с 15 лет по 5 дней, через 28–30 дней, регулярные, болезненные. Половая жизнь с 19 лет. При УЗИ в проекции заднего свода влагалища определяется инфильтративное образование размерами 20x15 мм с четкими контурами, гипоэхогенной умеренно неоднородной структуры. Медиально и сверху к инфильтрату прилежит правый яичник с эндометриозной кистой диаметром 40 мм. По задней поверхности образования определяется вовлечение в инфильтративный процесс передней поверхности ректосигмоидного отдела толстой кишки, без признаков прорастания мышечного слоя и сдавления кишки (положительный симптом «головного убора индейца», от англ. Indian Headdress Symptom). Заключение: Эхо-картина эндометриозного инфильтрата заднего свода влагалища (с вовлечением толстой кишки), эндометриозная киста левого яичника (рис. 1).

Показаниями к оперативному лечению были эндометриозная киста, вовлечение в эндометриозный инфильтрат смежных органов (толстая кишка), а также хронические тазовые боли в сочетании с бесплодием. В МОНИАГ в 2012 г. была произведена лапароскопия, разъединение сращений. Интраоперационно в ретроцервикальной области определялся инфильтрат 20x15 мм, спаян с левой крестцово-маточной связкой и передней стенкой сигмовидной и прямой кишки; правый яичник подпаян к боковой стенке таза с формированием эндометриомы диаметром 40 мм (рис. 2). Произведены удаление кисты правого яичника с минимальным коагуляционным гемостазом, иссечение ретроцервикального инфильтрата с передней стенки ректосигмоидного отдела кишки методом «сбрасывания», коагуляция очагов эндометриоза, зашивание десерозированного участка прямой кишки викриловыми швами в поперечном направлении (рис. 3). Произведена гистероскопия с биопсией эндометрия, хромогидротубация – обе маточные трубы свободно проходимы (рис. 4). Проведена проверка целостности



Рис. 1. УЗИ-картина



Рис. 2. Вид до начала операции

кишки путем раздувания ее воздухом. В раннем послеоперационном периоде отмечено значимое снижение оценки боли в области таза по ВАШ до 5. В дальнейшем проводилась гормональная терапия препаратом диеногест в течение 4 мес., учитывая наличие у пациентки хронических тазовых болей. После отмены препарата тазовая боль при ВАШ составила 3, диспареуния – 2, дисменорея – 1. У пациентки через 2 мес. после отмены препарата нормализовалась менструальная функция, выявлены нормальные уровни гормонов АМГ, ФСГ, ЛГ, ингибина Б. При УЗИ отмечено восстановление адекватной толщины

М-эхо и овуляции, пациентке рекомендовано планирование беременности, которая наступила в естественном цикле через 4 мес. после завершения комплексного лечения. Беременность протекала с угрозой прерывания. В 38 нед. произошло самопроизвольные роды, родилась девочка весом 3450 г, ростом 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Послеродовой период протекал без осложнений.

Пациентка на момент написания статьи кормит грудью. После прекращения лактации ей будет рекомендовано продолжение гормональной терапии.

Обсуждение

Причинами развития бесплодия при глубоком инфильтративном эндометриозе являются: спаечный процесс в малом тазу, снижение овариального резерва и неудовлетворительное качество ооцитов при сочетании ГИЭ с поражением яичников. Однако при исследовании влияния инфильтративных форм эндометриоза получены противоречивые результаты. В контролируемом нерандомизированном исследовании P. Vercellini не было увеличения частоты наступления беременности после радикального удаления ГИЭ [2]. Было исследовано 105 женщин с ректовагинальным эндометриозом, из них 44 женщины перенесли резекцию очагов, 15 из них забеременели. Во 2-й группе (61 женщина) не проводилось никакого лечения (выжидательная тактика), 22 женщины забеременели. Таким образом, в течение 24 мес. наблюдения беременность наступила в 44,9% и 46,8% случаев в 1-й и во 2-й группах соответственно. Однако в самом крупном проспективном исследовании J. Donnez было исследовано 500 женщин возрастом до 40 лет с глубоким инфильтративным эндометриозом [3]. Из них 388 женщин планировали беременность, у 221 (57%) из них беременность наступила спонтанно, у 107 женщин – после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ). Таким образом, при среднем сроке наблюдения 3 года в общей сложности у 328 (84%) женщин наступила беременность.

Самое крупное проспективное когортное исследование, изучавшее влияние радикальной хирургии при ГИЭ на результаты ЭКО, проведено в Бразилии группой M. Bianchi [4]. Изучены результаты ЭКО у 179 женщин, которые были разделены на 2 группы: 1-я – ЭКО без удаления инфильтратов (105 женщин) и 2-я группа – лапароскопическая тотальная эксцизия инфильтратов перед ЭКО (64 женщины). Было отмечено, что во 2-й группе частота наступления беременности выше по сравнению с 1-й в 2,45 раза. Авторы заключают, что проводить лапароскопическое иссечение ГИЭ как этап подготовки к ЭКО у женщин с бесплодием целесообразно.

Выводы: наш опыт свидетельствует о положительном влиянии радикального удаления всех очагов как с позиций уменьшения болей, вероятности рецидива, так и с позиций положительного влияния на процент наступления беременностей. Мы считаем, что необходимо проводить адекватную терапию эндометриоза и находить оптимальное соотношение хирургического и медикаментозного лечения индивидуально для каждой пациентки.

Литература

1. Fedele L., Bianchi S., Zanonato G. et al. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191(5). P. 1539–1542.
2. Vercellini P., Pietropaolo G., De Giorgi O. et al. Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 195(5). P. 1303–1310.
3. Donnez J., Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25(8). P. 1949–1958.
4. Bianchi P.H., Pereira R.M., Zanatta A. et al. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates // *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2009. Vol. 16(2). P. 174–180.

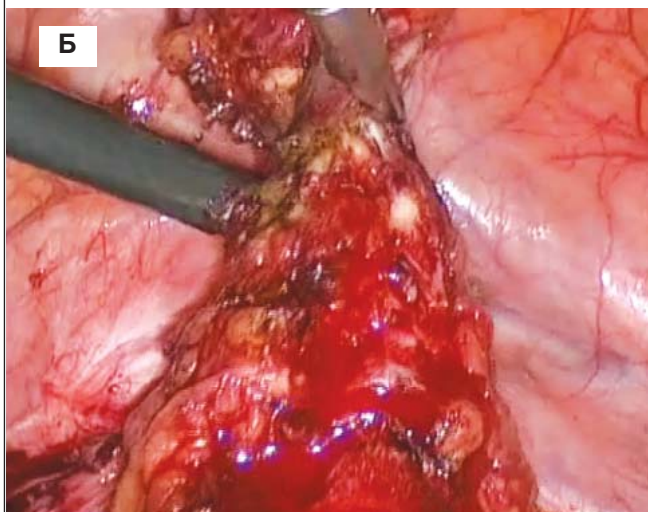
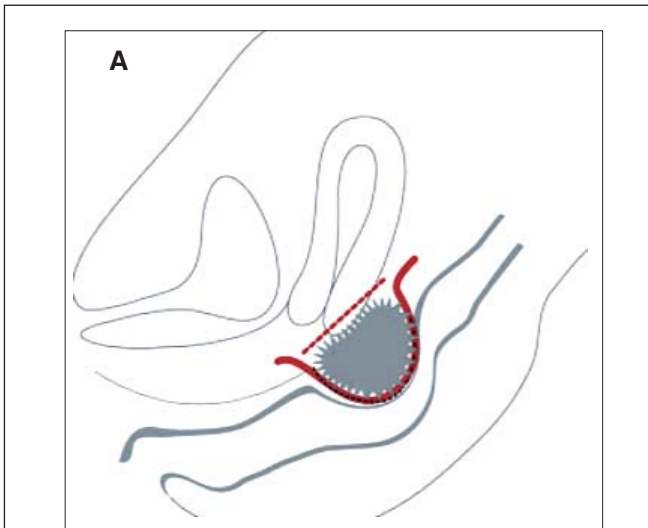


Рис. 3. Удаление инфильтрата методом «сбривания»
А. Схема. Б. Интраоперационный вид

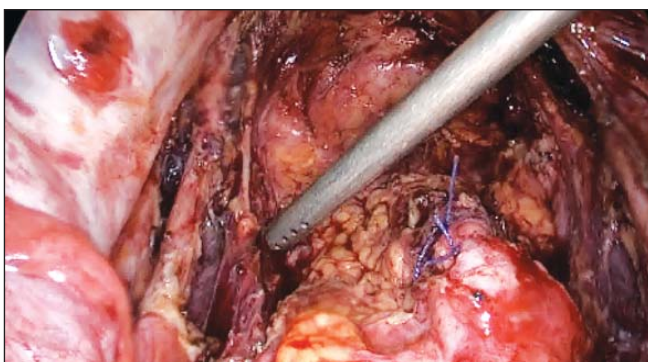


Рис. 4. Вид после удаления инфильтрата

Аллергические реакции при паразитозах у детей

К.м.н. М.В. Мазманян, профессор Н.И. Тумольская

НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского, Москва
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

В повседневной практике педиатры нередко встречаются с аллергической патологией, при которой выявляются положительные серологические реакции с паразитарными антигенами. Зачастую эти реакции трактуются неверно, что приводит к серьезным диагностическим ошибкам и неадекватному лечению. Действительно, некоторые гельминтозы, особенно в острой стадии, могут сопровождаться различными аллергическими проявлениями, иногда они бывают единственными клиническими симптомами.

Иммунологические механизмы защиты при паразитозах имеют свои особенности. Ход иммунологических реакций зависит от вида паразитарного возбудителя, стадии его развития, локализации, различных «стратегий», применяемых возбудителем для выживания [11].

Ткани и продукты обмена веществ паразита вследствие сложности строения и химического состава могут быть источником большого числа антигенов, которые классифицируют на эндогенные и экзогенные. Разнообразие антигенов в значительной мере определяет многообразие реакций гиперчувствительности, развивающихся в организме человека при инвазии гельминтами.

Иммунологические реакции при паразитозах характеризуются слабыми иммуногенностью и специфичностью, относительно слабой степенью напряженности иммунного ответа [1]. Для многих паразитарных возбудителей характерна межклеточная локализация. В большинстве случаев в теле хозяина они не размножаются, поэтому паразитарные возбудители в основном обладают слабой иммуногенностью.

На протяжении своей жизни гельминт последовательно проходит ряд стадий развития, при этом перескок через стадию невозможен. Мы наблюдаем изменение антигенного состава гельминта в течение жизненного цикла, на каждую стадию организм человека откликается различным иммунным ответом. Гетерогенностью паразитарного антигенного комплекса определяется слабая специфичность иммунного ответа. При этом наибольшей напряженностью отличается иммунитет на личиночную стадию, что обусловлено высокой антигенной активностью секретов и экскретов личинок, особенно в период линьки.

Большинство гельминтов располагаются вне клетки и имеют немалые размеры, что обуславливает их слабую иммуногенность, делает невозможным уничтожение посредством фагоцитоза и создает трудности для элиминации.

Фагоциты могут уничтожить гельминтов с помощью внеклеточного механизма, прикрепившись к ним своими Fc-γ-рецепторами. Так, натуральные клетки-киллеры способны поражать клетки-мишени, нагруженные антителами. Благодаря своим рецепторам они связывают антитела, образовавшие иммунные комплексы с антигенами на поверхности клеток-мишеней, т. е. реализуется антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность (АЭКЦ) [28].

Паразит применяет целый ряд «уловок» для того, чтобы избежать иммунного ответа хозяина, направленного на изгнание паразита – в первую очередь иммуносупрессию. Подавлением активности иммунной системы человека сопровождаются все паразитарные болезни. Иммуноповреждающее действие особенно выражено при гельминтозах. Паразитарные болезни приводят к разнообразным формам приобретенного иммунодефицита, связанного с выключением ответа Т-системы иммунитета на любые антигены, включая антигены самого возбудителя заболевания (лейшманиозы, шистосомозы), и поликлональной активации В-системы (малярия, висцеральный лейшманиоз, африканский трипаносомоз, эхинококкоз, трихинеллез и т. д.), а также к менее выраженным дефектам иммунитета [26]. Например, протеины нематод связывают интегрин CR3 и ингибируют миграцию нейтрофилов, а личинки печеночного сосальщика выделяют фермент, который расщепляет антитела [8].

Иммуносупрессия приводит к хронизации инфекции, создает риск развития других инфекций и онкологических заболеваний. Большая продолжительность индивидуальной жизни паразитов – это во многом компенсация за низкую вероятность нахождения нового хозяина [7]. Некоторые паразитозы (эхинококкоз) вызывают хронические поражения иммунной системы по типу трансплантационной болезни [10].

Для того чтобы избежать иммунного ответа со стороны хозяина, некоторые паразиты покрываются его антигенами. Например, у цестод тегумент включает белки хозяина, а трематоды всасывают его белки, что иммунологически воспринимается организмом хозяина как собственная ткань. Некоторые паразиты, например шистосомы, покрываются антигенами хозяина и тем самым избегают повреждений, вызванных его иммунными реакциями. Линька приводит к изменению поверхности гельминта и ее антигенного состава, что, например, наблюдается у трематод, нематод [8].

У некоторых паразитов можно наблюдать антигенную мимикрию, когда меняется антигенная структура гельминта, утрачиваются его рецепторы, вызывающие активность эффекторных механизмов иммунного ответа, приобретаются рецепторы, сходные с рецепторами хозяина, что изменяет его иммунный ответ. (Некоторые считают это адаптацией хозяина к паразиту.) Например, установлено наличие у гельминтов веществ, подобных групповым антигенам крови человека (системы ABO, H) [5].

Протеин дисульфид изомеразы (PDI), продуцируемая микро- и макрофиляриями *Onchocerca volvulus* (возбудителями онхоцеркоза – «речной слепоты»), идентична белку *R-cognin*, входящему в состав сетчатки глаза и основному белку мембраны фибробластов роговицы. Длительное паразитирование приводит к развитию кератита и слепоте. Парамиозин *Trichinella spiralis* служит индуктором развития миокардита и системных поражений иммунологической природы, что является следствием антигенного родства параамиозинов гель-

минтов и α -миозина сердечной мышцы человека [6]. Вследствие этого иммунитет при большинстве гельминтозов характеризуется относительно слабой степенью напряженности, особенно при однократном заражении малым количеством инвазионного материала.

Возбудители паразитозов избегают защитных механизмов организма, т. к. защищены физическим барьером. Именно таким барьером может служить формирующаяся совместно с организмом хозяина капсула вокруг гельминтов [12].

Личинка *Echinococcus granulosus* формирует 3-слойную оболочку, состоящую из внутренней зародышевой оболочки самой личинки, хитиновой кутикулы паразита и дополнительной наружной фиброзной капсулы, образующейся в результате реакции со стороны окружающих его тканей человека. Эта 3-слойная структура выполняет двоякую функцию, защищая паразита от воздействия хозяина и организм человека от аллергического и токсического воздействия метаболитов гельминта [2, 9].

Личинка *Trichinella spiralis* внедряется в мышечное волокно поперечно-полосатой мускулатуры хозяина, вызывает его разрушение, миозит. В результате вокруг личинки формируется соединительнотканная капсула. С 6–24 мес. может начаться обызвествление капсулы. Она настолько хорошо защищает паразита, что личинка трихинеллы сохраняет жизнеспособность в течение многих месяцев даже после смерти хозяина. С момента образования капсул резко снижаются клинические проявления трихинеллеза [13, 14].

Защитой от аллергических реакций могут служить миграция возбудителя или продукция определенных ферментов, например, передвижения нематод по кишечнику или секреция филариями антиоксидантов. Некоторые кишечные нематоды вызывают у хозяина развитие воспалительной реакции и иммуноглобулин (Ig) E-опосредованной реакции гиперчувствительности немедленного типа, что способствует их элиминации [18, 31]. Преобладающим является иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами (Th2) с выработкой интерлейкинов (ИЛ) -4, -5, -6, -9 и -13 [21].

Таким образом, особенностями иммунных механизмов защиты при гельминтозах являются:

1. Невозможность реализации фагоцитоза.
2. Характерные реакции АЗКЦ.
3. Развитие реакций воспаления и гиперчувствительности (аллергические реакции):
 - при острых гельминтозах – IgE- и эозинофильно-опосредованные реакции, направленные на изгнание паразита;
 - при хронических гельминтозах:
 - гиперчувствительность замедленного типа / макрофаги = образование гранулем в тканях;
 - Th2 / В-лимфоциты: IgE, мастоцитарные клетки, эозинофилы = аллергическое воспаление.
4. Индукция Th2-ответа с выработкой ИЛ-4, -5, -6, -9, -13, эозинофилов и IgE.

Таким образом, большую роль в формировании патологического процесса при гельминтозах играют различные иммунные механизмы, включая аллергические реакции немедленного и гиперчувствительности замедленного типов. Ими обусловлена стереотипность клиники гельминтозов и их сходство с аллергическими заболеваниями.

Существует предположение, что аллергические реакции немедленного типа эволюционно сформировались в процессе филогенеза как защитные реакции против паразитов, в которых участвуют клетки-эффекторы – эозинофилы, тучные клетки, базофилы, В-лимфо-

циты, IgE-антитела [22, 24]. При отсутствии своевременного воздействия соответствующих антигенов атопия не защищает, а приводит к развитию аллергических заболеваний [30]. Авторы полагают, что основной причиной роста распространенности аллергических заболеваний, в т. ч. и бронхиальной астмы (БА), стало улучшение эпидемиологической обстановки. Согласно инфекционной теории, за последние 30–40 лет благодаря широкому применению антибиотиков и успехам в борьбе с такими инфекционными заболеваниями, как туберкулез, малярия и др., а также вследствие повышения качества санитарно-гигиенических условий жизни произошло изменение бактериально-вирусного спектра в окружающей среде. Сокращение инфекционной и паразитарной нагрузки на организм, изменение пищевого рациона и состава кишечного микробиоценоза привели к тому, что нарушился Th1/Th2 баланс и сформировался фенотип с преобладанием иммунного ответа Th2-типа. Следствием этих изменений явился рост распространенности атопии и аллергических заболеваний.

Несмотря на то, что многие из механизмов иммунной регуляции при гельминтозах изучены, вопрос о взаимовлиянии аллергических и паразитарных заболеваний остается дискуссионным. На основании эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований отстаивают взаимоисключающие точки зрения [25]:

1. Атопическая предрасположенность препятствует заражению гельминтами.
2. Гельминтозы препятствуют/снижают развитие атопических болезней.
3. Гельминтозы способствуют развитию атопических болезней или усиливают их проявления.

В пользу первой теории свидетельствуют, например, экспериментальные данные о том, что у мышей с определенной генетической направленностью иммунного ответа по Th2-типу (по типу атопии) наблюдается самоизлечение при заражении нематодами. Это происходит за счет продукции соответствующих ИЛ (ИЛ-4, -5, -6, -9, -10), выработки IgE, развития эозинофилии. Th2-цитокины могут вызывать мастоцитоз, эозинофилию, синтез IgE и предотвращать заражение некоторыми кишечными гельминтами [20].

Доказательствами второй теории являются экспериментальные и эпидемиологические данные, свидетельствующие об уменьшении симптомов бронхообструкции после заражения шистосомозом [23].

Более важными с позиций аллерголога в клиническом отношении представляются теории, предполагающие влияние паразитарных возбудителей на развитие аллергического процесса, подтверждение которых побудило бы к поиску новых путей лечения аллергии или расширило бы круг поиска причинных аллергенов или триггеров аллергии.

Известна способность гельминтов индуцировать синтез общего IgE, продукция которого как при гельминтозах, так и при аллергических реакциях регулируется лимфокинами, высвобождаемыми Th2-популяцией лимфоцитов [17]. Антигены гельминтов используются в эксперименте в составе конъюгатов для индукции IgE-ответа к гаптенам. В серии экспериментов у мышей с исходным IgE-ответом заражение токсокарозом приводило к развитию в легочной ткани персистирующей воспалительной ИЛ-5-зависимой реакции с преимущественным содержанием эозинофилов, вызывающих повышение реактивности бронхов [14].

Системные аллергические реакции могут развиваться при эхинококкозе в тех случаях, когда происхо-

дит разрыв эхинококковой кисты. При слабовыраженных реакциях появляется только уртикарная сыпь. Если прорыв содержимого эхинококковой кисты произойдет в сосудистое русло или во внутренние полости организма больного, возможен анафилактический шок и летальный исход заболевания [27].

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Д., 7 лет. Окончательный диагноз: эхинококкоз, эхинококковая киста левого легкого с прорывом в плевру и бронх, эхинококковая киста печени.

Заболела остро в январе 2014 г. Наблюдалась насморк, кашель с отделением мокроты, высыпания по типу крапивницы по всему телу. Данное состояние сохранялось 4 дня. На 5-й день появились боли в области грудной клетки слева, повышение температуры тела до 38,7°C. По экстренным показаниям госпитализирована с подозрением на пневмонию.

УЗИ органов брюшной полости выявило в правой доле печени под диафрагмой округлое аваскулярное образование с четкими гиперэхогенными контурами, жидкостным содержанием со множественными перегородками, размерами 32x29 мм.

На компьютерной томографии грудной клетки: в задне-нижних отделах левой плевральной полости определяется округлое образование диаметром 75 мм, аваскулярное, с внутренними пристеночными перегородками и гиперэхогенными сигналами в капсуле. Образование располагается в безвоздушной паренхиме нижней доли. Вероятно нарушение проходимости нижнедолевого бронха.

Были проведены торакоскопическая цистэктомия, лапароскопическое склерозирование кисты печени. В настоящее время ребенок нуждается в реабилитации и длительном противорецидивном лечении.

С 2011 г. у больной наблюдались периодически возникающие мелкие зудящие нераспространенные высыпания на различных участках тела, которые проходили самостоятельно и не доставляли большого беспокойства. В анализе крови в 2011 г. была зарегистрирована эозинофилия – 21%. После пробного лечения пирантелом она снизилась до 9%.

На основании анамнестических данных и размеров эхинококковых кист можно предположить, что заражение эхинококкозом имело место уже в 2011 г. Клинические проявления в виде невыраженной крапивницы и повышение числа эозинофилов периферической крови могли помочь в своевременном распознавании эхинококкоза, что позволило бы избежать угрожающего жизни состояния, тяжелой операции и дальнейшей длительной реабилитации.

У сотрудников лабораторий, а также работников мясокомбинатов нередко развивается выраженная сенсибилизация к аскаридам человека или свиным аскаридам. Работа, подразумевающая контакт с этими гельминтами, может провоцировать ангионевротический отек и даже приступы бронхоспазма.

Приводим клиническое наблюдение.

Больной Е., 11 лет. Обратился с жалобами на сухой кашель, эпизоды затрудненного дыхания. Наследственность по аллергии отрицательная. У тети по матери – поллиноз. До 7 лет часто болел ОРВИ, ОРЗ, острым бронхитом. Болеет около 2-х нед. Обследован аллергологом. Общий иммуноглобулин – 628 МЕ/мл, специфические аллергены не выявлены. Обнаружены антитела к токсокаре в титрах 1:200, в фекалиях яйца аскарид. Диагноз: аскаридоз.

После проведения противопаразитарного лечения бронхообструктивный синдром был купирован. Положительная реакция к токсокаре наиболее вероятно была обусловлена перекрестной реакцией к антигенам аскарид.

Выраженные аллергические реакции различной степени тяжести характерны для трихинеллеза, токсокароза, стронгилоидоза. Имеются данные, что противопаразитарная терапия у больных токсокарозом купирует приступы БА [15].

По нашим наблюдениям, специфические IgE-АТ и положительные внутрикожные тесты с экскреторно-секреторным антигеном токсокар наблюдались у 27% детей с неинфекционно-аллергической формой БА. Сенсибилизация к токсокарозу сопровождается поливалентной сенсибилизацией к непаразитарным аллергенам и более тяжелым течением БА. Противопаразитарное лечение оказывало положительное действие на течение астмы [3].

Приводим клиническое наблюдение.

Больной В., 5 лет. Обратился с жалобами на сухой кашель, преимущественно по ночам, приступы затрудненного дыхания, периодические подъемы температуры тела до 37,7°C, плохой аппетит. За 2 мес. до обращения перенес ОРВИ, после чего длительно сохранялись субфебрилитет, кашель. В возрасте до 1 года страдал аллергическим диатезом.

В периферической крови – эозинофильный лейкоцитоз (эозинофилов – 16%, лейкоцитов – $11,8 \times 10^9$). Обсуждались БА, ОРВИ, затяжное течение. На протяжении 2-х мес. ребенок получал антибактериальную терапию, противовирусное лечение, антигистаминные препараты без выраженного эффекта.

Выезжал на дачу в Смоленскую область, где много дворовых собак, кошек. Играл в песочницах.

При обследовании в отделении паразитологии выявлены антитела к антигену токсокар в титрах 1:1600. Окончательный диагноз: токсокароз, висцеральная форма с легочным синдромом. Получил 3 курса противопаразитарной терапии мебендазолом по 2 нед. в стандартной дозировке. После первого курса кашель прошел, бронхообструктивный синдром был купирован, температура нормализовалась. Показатели крови пришли в норму после третьего курса. Продолжает наблюдаться.

Бронхообструктивный синдром характерен для токсокароза, нередко проявляясь кашлем, приступами затрудненного дыхания, кратковременным повышением температуры тела. Перенесенная острая вирусная инфекция, отягощенный аллергологический анамнез изменили направление диагностического поиска, в результате чего диагноз был установлен через 2 мес. от начала клинических проявлений, проведено неадекватное лечение.

В ранней стадии стронгилоидоза ведущим клиническим синдромом может быть легочный синдром с сухим и влажным кашлем, приступами затрудненного дыхания, лихорадкой, одышкой, гиперэозинофильным лейкоцитозом, рентгенологической картиной мигрирующих эозинофильных инфильтратов. При их наличии необходимо проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями аллергической природы, системными заболеваниями и другими гельминтозами.

Под наблюдением находился ребенок 4-х мес., цыган, проживал с родителями в районе г. Сочи (РФ) в палатках, часто лежал на земле. Заболел остро: лихорадка, одышка, сухие и влажные хрипы в легких. В крови – эозинофильный лейкоцитоз. Госпитализирован с диагнозом «пневмония». Терапия антибиотиками – без эффекта. При исследовании мокроты обнаружены личинки стронгилид. После 2-х курсов противопаразитарной терапии наступило выздоровление.

В данном наблюдении диагноз был установлен через 1 мес. от начала болезни. Причиной диагностических трудностей и ошибочного диагноза стал ранний возраст ребенка. Факт контакта 4-месячного ребенка с

землей расценивался как маловероятный и мог быть установлен только при тщательном анализе условий быта семьи. Обнаружение личинок в мокроте явилось случайной для данного наблюдения находкой, позволившей установить диагноз.

При шистосоматидных церкариозах аллергические реакции часто являются единственными клиническими проявлениями. Эти заболевания известны также под названиями «зуд купальщиков», «зуд пловцов» и вызываются личинками шистосом многих млекопитающих и птиц. Паразиты проникают в кожу при купании в пресноводных или соленых водоемах, через 10–15 мин возникает чувство покалывания, затем появляется зудящая папулезная и уртикарная сыпь, которая может сохраняться в течение нескольких дней.

Зудящими высыпаниями, весьма схожими с аллергическим дерматитом, сопровождается проникновение под кожу человека чесоточного клеща. Нередко диагноз чесотки устанавливают несвоевременно, что приводит к длительным страданиям ребенка, нервозности, нарушению сна и аппетита, вторичной инфицированности кожи, необоснованному безуспешному лечению антигистаминными препаратами, наружными средствами, в т. ч. стероидными, инвазиванию окружающих.

Приводим клиническое наблюдение.

Больной Ш., 3 года, проживает в Орловской области. 23.01.2009 г. обратился в поликлинику по месту жительства по поводу высыпаний на сгибательных поверхностях луче-запястных суставов, животе, кожного зуда, плохого аппетита, беспокойного сна. Был установлен диагноз «атопический дерматит», назначены антигистаминные препараты, наружные средства, в т. ч. топические кортикостероиды.

При обследовании выявлены эозинофилия периферической крови – 9%, лейкоциты периферической крови – $8,7 \times 10^9$, положительные антитела к антигену токсокар в титре 1:800, на основании чего установлен диагноз «токсокароз». Назначен противопаразитарный препарат альбендазол в дозе 10 мг/кг/сут в течение 10 дней. Состояние ребенка не улучшалось.

В апреле 2009 г. с жалобами на общую слабость, снижение аппетита вплоть до полного отказа от еды, анурию в течение 1 сут поступил в Плевцеевскую ЦРБ, где была проведена дезинтоксикационная терапия. Состояние ребенка улучшилось без исчезновения высыпаний и кожного зуда. В июне 2009 г. родители обратились в отделение медицинской паразитологии и тропической медицины КДЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с предварительным диагнозом «атопический дерматит. Токсокароз?».

При обследовании в кожном соскобе обнаружены чесоточные клещи, личинки и яйца в большом числе. Окончательный диагноз «чесотка» был установлен через 6 мес. после появления клинических симптомов. Трудности диагноза были обусловлены неправильной интерпретацией серологических реакций на токсокароз, сходством клинической симптоматики с проявлениями атопического дерматита, отсутствием указаний на контакт с больным чесоткой.

Картина, весьма схожая с рецидивирующими ангионевротическими отеками и конъюнктивитом, наблюдается при диروفилариозе. Клинические признаки диروفилариоза: перемещающийся ограниченный отек на различных участках тела – под кожей живота, бедра, наиболее часто на лице и под конъюнктивой глаза. В периферической крови возможна эозинофилия. Диагноз устанавливают на основании хирургического извлечения гельминта. Трудности диагностики диروفилариоза объясняются отсутствием четкого эпиданамнеза, относительной редкостью данной патологии. Несмотря на расширение диагностических возможностей с внедрением молекулярно-биологических

методов диагностики гельминтозов проблема диروفилариоза становится все более актуальной [19].

Синдром cutaneous larva migrans необходимо дифференцировать с аллергическим дерматитом, стрептодермией, герпетическими высыпаниями. В начальной стадии на месте проникновения личинки появляется зудящая везикула, которая затем выглядит как перемещающиеся нитевидные полосы с локализацией на стопах, ягодицах, в области промежности, реже на туловище.

Мы наблюдали 3-х детей, у которых диагноз не был установлен своевременно, несмотря на четкий эпиданамнез (пребывание в странах тропического пояса, хождение по пляжу босиком, игра в песке). В течение 2-х мес. до установления окончательного диагноза: cutaneous larva migrans дети не получали адекватного лечения, в 2-х случаях заболевание осложнилось бактериальной инфекцией (расчесы из-за сильного зуда), потребовавшей дополнительного длительного лечения.

Торпидность течения хронической рецидивирующей крапивницы у детей нередко бывает обусловлена псевдоаллергическими реакциями, вызванными кишечными гельминтами или патогенными простейшими. По некоторым эпидемиологическим исследованиям, цисты лямблий находят у 62% детей с хронической рецидивирующей крапивницей и отеком Квинке [16].

Приводим клиническое наблюдение.

Больной О., 15 лет. Обратился с жалобами на периодически возникающие высыпания по всему телу по типу волдырей, боли в животе, кашицеобразный стул, повышенный аппетит. За последние 3 мес. трижды были приступы острых болей в животе, сопровождающиеся субфебрильной температурой по вечерам, рвотой. Болеет 1 год. Был обследован аллергологом. Клинический диагноз: хроническая рецидивирующая крапивница. Антигистаминные препараты приводили к временному эффекту. Обнаружено повышенное содержание общего сывороточного IgE – 294 МЕ/мл, но причинно-значимые аллергены обнаружены не были. В фекалиях микроскопически выявлено большое количество цист лямблий. После проведения противопаразитарного лечения в течение 6 мес. наблюдения рецидивов крапивницы не отмечено.

Таким образом, в практике педиатра возникают серьезные трудности, обусловленные сходством клинической симптоматики паразитозов с симптомами аллергических заболеваний. В случаях неспецифических системных клинических проявлений при паразитарной патологии, выступающих на передний план, ведущую патогенетическую роль играют иммунные нарушения в виде аллергических реакций различной интенсивности в ранней стадии гельминтозов и иммунопатологические реакции при гельминтозах хронического течения и внутриклеточных паразитозах. Дифференциальная диагностика должна быть основана на исключении сенсibilизации антигенами непаразитарной природы и полноценном паразитологическом обследовании ребенка.

Литература

1. Лейкина Е.С. Роль аллергических реакций немедленного и замедленного типов в механизмах иммунитета при гельминтозах // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1975. № 4. С. 477–483.
2. Лукашенко Н.П., Брегадзе И.Л. Эхинококкоз и альвеококкоз // Протозойные болезни, гельминтозы, членистоногие, имеющие медицинское значение, и ядовитые животные: Руководство по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней / под ред. П.Г. Сергиева. М., 1968. Т. 9. С. 509–526.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

1. Наиболее частой причиной внематочной беременности является:

- а) генитальный инфантилизм;
- б) наружный генитальный эндометриоз;
- в) подслизистая миома матки;
- г) хронический сальпингит.

2. У девушки 16 лет появились кровянистые выделения из половых путей, продолжающиеся в течение 8 дней после 2-месячной задержки. Первые менструации появились 4 мес. назад по 2 дня через 28 дней, умеренные, безболезненные. Половую жизнь отрицает. Развитие правильное, хорошо физически сложена. При ректоабдоминальном исследовании патологии не выявлено. Гемоглобин – 80 г/л. Вероятный диагноз:

- а) гормонопродуцирующая опухоль яичника;
- б) рак шейки матки;
- в) полип шейки матки;
- г) ювенильное маточное кровотечение;
- д) полипоз эндометрия.

3. У здоровых женщин репродуктивного возраста микробиocenоз влагалища в 95–98% представлен:

- а) *Micrococcus spp.*;
- б) *Corinebacterium spp.*;
- в) *Lactobacillus spp.*;
- г) *Staphylococcus spp.*

4. Диагональная конъюгата – это расстояние между:

- а) нижним краем симфиза и мысом;
- б) седалищными буграми;
- в) гребнями подвздошных костей;
- г) большими вертелами бедренных костей.

5. Истинная конъюгата в норме равна (см):

- а) 11;
- б) 13;
- в) 9;
- г) 20.

6. В конце беременности у первородящей женщины в норме шейка матки:

- а) укорочена, размягчена;
- б) сглажена частично;
- в) сглажена полностью;
- г) сохранена.

7. Показанием к экстренному родоразрешению при тяжелых формах гестоза является:

- а) длительное течение и неэффективность терапии;
- б) олигурия;
- в) синдром задержки роста плода;
- г) полиурия;
- д) головная боль.

8. Для клинической картины преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты характерны:

- а) боли в животе;
- б) геморрагический шок;
- в) изменение сердцебиения плода;
- г) изменение формы матки;
- д) все вышеперечисленное.

9. Наиболее частой методикой операции кесарева сечения (КС) является:

- а) корпоральное КС;
- б) экстраперитонеальное КС;
- в) истмико-корпоральное (продольным разрезом) КС;
- г) КС в нижнем маточном сегменте (поперечным разрезом);
- д) влагалищное КС.

10. Для первичной слабости родовой деятельности характерно:

- а) наличие регулярных схваток;
- б) болезненные схватки;
- в) недостаточное продвижение предлежащей части;
- г) недостаточная динамика раскрытия шейки матки;
- д) запоздалое излитие околоплодных вод.

11. **Больная 36 лет.** Жалуется на обильные, болезненные и продолжительные менструации последние 2 года. В анамнезе 2 родов и 2 искусственных аборта без осложнений, последний 2 года назад. Последняя менструация 6 дней назад. Предохранялась от беременности презервативами. При осмотре обнаружено: шейка матки чистая, матка несколько увеличена, плотная, подвижная, безболезненная. Придатки с обеих сторон без особенностей. Выделения слизистые. Вероятный диагноз:

- а) миома матки;
- б) дисфункциональное маточное кровотечение;
- в) рак эндометрия;
- г) аденомиоз;
- д) хронический эндометрит.

12. Беременная женщина чаще всего жалуется:

- а) на желудочно-кишечные расстройства;
- б) на нарушения со стороны нервной системы;
- в) на задержку месячных;
- г) на боли внизу живота;
- д) на кровянистые выделения из влагалища.

13. Врач женской консультации выявил тазовое предлежание при беременности 36 нед. Соматической и акушерской патологии у беременной нет. Тактика врача:

- а) срочно госпитализировать в роддом;
- б) назначить лечебную гимнастику для исправления тазового предлежания;
- в) госпитализировать в 38 нед;
- г) госпитализировать только при начале родовой деятельности.

14. Наиболее грозным симптомом нефропатии является:

- а) альбуминурия 1 г/л;
- б) значительная прибавка в весе;
- в) боли в эпигастральной области;
- г) заторможенность;
- д) повышенная возбудимость.

Ответы:

1. – г. 2. – г. 3. – в. 4. – а. 5. – а. 6. – а. 7. – д. 8. – д. 9. – г. 10. – г. 11. – д. 12. – в. 13. – б. 14. – г.

ПЕДИАТРИЯ

- Средняя частота пульса у ребенка 5 лет составляет:
 - 120/мин;
 - 100/мин;
 - 90/мин;
 - 80/мин.
- К продуктам, которые целесообразно использовать 2–3 р./нед. в рационе питания ребенка от 1 до 3-х лет, относятся:
 - хлеб;
 - овощи, фрукты;
 - молоко;
 - рыба.
- Появление белка в моче у детей может быть связано с:
 - физическими нагрузками (спорт);
 - переохлаждением;
 - ортостатическим лордозом (у подростков);
 - периодом полового созревания.
- Какие микроорганизмы встречаются в толстом кишечнике здорового ребенка?
 - дрожжевые грибки;
 - лактобактерии;
 - синегнойная палочка;
 - бифидобактерии;
 - непатогенные штаммы кишечной палочки.
- Основным клиническим признаком дисбактериоза у детей является:
 - боль в эпигастрии;
 - изжога;
 - неустойчивый стул;
 - боль в правом подреберье.
- Наиболее частые симптомы пиелонефрита у грудных детей:
 - рвота, понос;
 - лихорадка;
 - олигоурия;
 - повышение АД;
 - судороги.
- У здорового ребенка в 1 мес. в анализе мочи может быть:
 - относительная плотность 1008;
 - белок 0,3 г/л;
 - лейкоциты 3–4 в поле зрения;
 - эритроциты 10–15 в поле зрения.
- Какие из перечисленных лабораторных показателей характерны для железодефицитной анемии у детей?
 - сидеропения;
 - гипохромия;
 - тромбоцитопения;
 - появление бластов в периферической крови;
 - анизоцитоз, пойкилоцитоз.
- Пиелонефрит у детей грудного возраста может протекать в виде следующих клинических форм:
 - желтушной;
 - гриппоподобной;
 - менингоэнцефалической;
 - артралгической;
 - гастроинтестинальной.
- Здоровый ребенок начинает поворачиваться со спины на живот и сидеть при поддержке за руку в возрасте:
 - 4–5 мес.;
 - 6–7 мес.;
 - 3–4 мес.;
 - 5–6 мес.
- Что характерно для игры ребенка в возрасте 1 года 6 мес.?
 - воспроизводит в игре разученные действия;
 - отображает в игре отдельные действия;
 - игра носит сюжетный характер;
 - наличие элементов ролевой игры.
- Ребенок 6 мес.**, беспокоен, температура тела до 38°C. Во время кормления бросает грудь, резко вскрикивает, дыхание через нос затруднено. Ваш предварительный диагноз:
 - отит;
 - ринит;
 - ОРЗ;
 - стоматит.
- Проявления атопического дерматита чаще всего начинаются:
 - с рождения;
 - с 1-месячного возраста;
 - после 1 года;
 - в дошкольном возрасте.
- Для сыпи при ветряной оспе характерны все следующие особенности, кроме:
 - полиморфизма с преобладанием везикул, их легкого опорожнения после прокола, пупковидного вдавливания у отдельных элементов;
 - преимущественной локализации на лице, волосистой части головы, туловище, конечностях;
 - «толчкообразных» высыпаний с 1–2-дневными промежутками;
 - одномоментных (в течение дня) высыпаний, многокамерности элементов.
- Ребенок 2 года** внезапно закашлялся, посинел; кашель продолжался около 10 мин и больше не возобновлялся. На следующий день вновь появился кашель (неприступообразный). Большое количество сухих хрипов, больше справа. Ваш предварительный диагноз:
 - круп;
 - бронхиолит;
 - инородное тело бронхов;
 - все перечисленное.
- Гломерулонефрит чаще развивается:
 - на фоне респираторного заболевания;
 - через 7–14 дней после респираторного заболевания;
 - через 2 мес. после переохлаждения;
 - через 30 дней после простуды.

Ответы:

1 – б. 2 – г. 3 – а, б, в. 4 – б, г, д. 5 – в. 6 – а, б, д. 7 – а, в. 8 – а, б, д. 9 – б, в, д. 10 – а. 11 – б. 12 – а. 13 – б. 14 – г. 15 – в. 16 – б.



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Задача № 1

Больная П., 27 лет, обратилась к врачу женской консультации с жалобами на неприятные ощущения во влагалище, чувство жжения, зуд, бели. Считает себя больной в течение 5 дней.

Анамнез: в детстве перенесла ветряную оспу, скарлатину, будучи уже взрослой, болела гриппом.

Менструации с 13 лет, установились сразу (по 3–4 дня, цикл 30 дней), умеренные, регулярные, безболезненные. Последняя менструация имела место 2 нед. назад.

Половую жизнь ведет с 21 года, брак первый. Было 2 беременности, одна из которых закончилась родами, а вторая – аборт (срок 8 нед. беременности). Осложнения после родов и аборта не наблюдались. Перенесенные гинекологические болезни отрицает.

Объективное обследование: общее состояние удовлетворительное. Пульс 86 уд./мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. АД – 115/70 мм рт. ст. Температура тела 36,8°C.

Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Осмотр при помощи зеркал: слизистая влагалища и шейки матки резко гиперемирована, отечна. На этом фоне имеются белесоватые налеты, которые легко снимаются марлевым шариком, и выделения творожистого вида. Шейка матки цилиндрической формы.

Влагалищное исследование: влагалище – рожавшей женщины. Шейка матки эластической консистенции, зев закрыт, смещение шейки матки безболезненно. Матка нормальной величины, плотная, подвижная, находится в правильном положении. Придатки с обеих сторон не определяются, область их безболезненна. Своды влагалища глубокие.

Поставьте предварительный диагноз.

Задача № 2

Больная И., 46 лет, поступила в гинекологическое отделение с жалобами на кровотечение из половых путей.

Анамнез: в детстве перенесла корь, скарлатину, эпидемический паротит, частые ангины.

Менструации с 14 лет, установились сразу (по 4–5 дней, цикл 28 дней), умеренные, безболезненные. Последняя нормальная менструация имела место 2 года назад.

Половую жизнь ведет с 20 лет, брак первый. Было 4 беременности: 2 из них закончились нормальными родами, 2 другие – искусственными абортами по желанию (срок 8–10 нед. беременности). Роды и аборт осложнений не дали. Перенесенные гинекологические болезни отрицает. Последние 2 года менструальный цикл нарушен: интервал между менструациями составляет 2–3 мес. 15 дней назад у больной после 2 мес. отсутствия менструации началось кровотечение, которое продолжается до настоящего времени.

Объективное обследование: общее состояние удовлетворительное. Пульс 78 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения. АД – 110/70 мм рт. ст.

Больная правильного телосложения, удовлетворительного питания, кожные покровы бледные. При обследовании патологии со стороны внутренних органов не выявлено.

Осмотр при помощи зеркал: слизистая влагалища и шейки матки чистая, наружный зев – щелевидный, из зева отходят кровяные выделения.

Влагалищное исследование: наружные половые органы развиты правильно, оволосение на лобке – по женскому типу. Влагалище – рожавшей женщины. Шейка матки цилиндрической формы, наружный зев шейки матки закрыт. Тело матки находится в правильном положении, не увеличено, безболезненно при пальпации. Придатки матки с обеих сторон не определяются, область их безболезненна. Своды влагалища глубокие, параметрии свободны. Выделения кровяные, обильные.

Анализ крови: у больной имеется анемия.

Поставьте диагноз.

Проведите дифференциальную диагностику.

Задача № 3

Больная А., 30 лет, обратилась к врачу женской консультации за справкой о состоянии здоровья. Жалоб нет предъявляет.

Анамнез: в детстве перенесла грипп, ангину.

Менструации с 11 лет, установились сразу (по 7 дней, цикл 30 дней), умеренные, безболезненные.

Половая жизнь с 20 лет. Из гинекологических заболеваний перенесла острое воспаление придатков, лечилась в стационаре.

Объективное обследование: состояние удовлетворительное, пульс 76 уд./мин, АД 120/80 мм рт. ст.

Живот мягкий, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Влагалищное исследование: наружные половые органы развиты правильно, влагалище емкое, свободное. Шейка матки субконической формы, чистая. Матка увеличена до 6 нед. беременности, плотная, подвижная, безболезненная. С обеих сторон пальпируются плотные придатки, выделения слизистые, умеренные.

1. Поставьте предварительный диагноз.

2. Какие диагностические мероприятия следует осуществить с целью верификации диагноза?

Ответы:

Задача № 1

Вульвовагинит микотический.

Задача № 2

Диагноз: дисфункциональное маточное кровотечение климактерического периода.

Дифференциальная диагностика проводится с доброкачественными и злокачественными опухолями матки, нарушенной маточной беременностью, фолликулярной яичника.

Задача № 3

1. Диагноз: миома матки, хронический двусторонний аднексит.

С целью верификации диагноза показано проведение УЗИ и диагностической лапароскопии.

ПЕДИАТРИЯ

Задача № 1

Мальчик С., 13 лет. В течение 1,5 года у ребенка наблюдаются периодические приступы болей в околопочечной области и области левого подреберья с иррадиацией в спину, реже – опоясывающего характера. Боли сопровождаются многократной рвотой. Приступы

провоцируются обильной, жирной пищей. Настоящий приступ развился в течение последних суток и характеризуется сильными болями в околопупочной области с иррадиацией в спину, многократной рвотой, не приносящей облегчения, учащенным кашицеобразным стулом обычного цвета.

Из генеалогического анамнеза известно, что у матери ребенка диагностирован хронический гастрит, у бабушки по линии матери – хронический холецистит, хронический панкреатит, сахарный диабет 2-го типа.

При осмотре: масса тела – 26 кг, рост – 136 см, кожные покровы бледные, чистые, сухие. Со стороны органов дыхания патологии не выявлено. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 88 уд./мин. Живот умеренно вздут в верхних отделах, болезненный в эпигастральной области, в зоне Шоффара, в точках Дежардена и Мейо–Робсона. Печень пальпируется у края реберной дуги, край безболезненный. Пальпация в области желчного пузыря слегка болезненна.

Общий анализ крови: гемоглобин – 124 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 0,88, лейкоциты – $6,6 \times 10^9$ /л, п/я нейтрофилы – 4%, с/я нейтрофилы – 51%, лимфоциты – 36%, моноциты – 6%, эозинофилы – 3%, СОЭ – 12 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 78 г/л, альбумин – 52%, α_1 -глобулины 5%, α_2 -глобулины – 14%, β -глобулины – 13%, γ -глобулины – 16%, АЛТ – 45 Ед/л, АСТ – 60 Ед/л (норма – до 40 Ед/л), щелочная фосфатаза – 150 Ед/л (норма – до 140 Ед/л), амилаза – 240 Ед/л (норма – до 120 Ед/л), билирубин общий – 16 мкмоль/л, билирубин прямой – 5 мкмоль/л.

УЗИ органов брюшной полости: печень не увеличена, контуры ровные, паренхима однородная, эхогенность обычная; желчный пузырь – с перегибом в области шейки, толщина стенок – до 2 мм (норма – до 2 мм), в просвете осадок; поджелудочная железа – паренхима эхогенная с гиперэхогенными участками, головка – 22 мм (норма – до 18 мм), тело – 18 мм (норма – до 15 мм), хвост – 26 мм (норма – до 18 мм).

Задания: 1. Сформулируйте диагноз. 2. Требуется ли дополнительные обследования? Какие?

Задача № 2

Девочка К., 4 года 3 мес. В детском саду во время утреннего приема детей в группу воспитатель выявила у ребенка сыпь на шее.

Со слов матери девочки у ее брата (посещает 2-й класс школы) в течение 4-х дней болело горло. К врачу по этому поводу она не обращалась, лечение проводила сама (полоскание горла раствором нитрофура, теплое молоко). Наличие сыпи мама объяснила тем, что девочка накануне съела много шоколадных конфет.

Девочка осмотрена врачом детского сада. Во время осмотра у ребенка однократная рвота съеденной пищей.

Состояние средней тяжести; термометрия – 37,8°C. Ребенок вялый, капризничает, жалуется на боли в горле при глотании. Неврологический статус без особенностей.

Кожные покровы суховаты. На умеренно гиперемизованном фоне яркая мелкоочечная сыпь (до 2 мм в диаметре), которая располагается на сгибательных поверхностях конечностей, боковых поверхностях туловища. Наблюдается сгущение сыпи в естественных складках кожи (на шее, в подмышечных и паховых областях, подколенных ямках). Отмечаются белый, быстро исчезаю-

щий дермографизм; бледность носогубного треугольника на фоне гиперемии щек и яркости губ. В зеве – яркая отграниченная гиперемия мягкого неба. Небные миндалины резко гиперемизованы, увеличены до II степени, налетов нет. Язык сухой, обложен белым налетом. Подчелюстные лимфатические узлы увеличены, болезненны при пальпации. Дыхание через нос свободное, везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 28/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные; пульс 100 уд./мин, удовлетворительного наполнения и напряжения. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Стул был утром, не изменен. Дизурических явлений нет.

Задание: сформулируйте диагноз.

Задача № 3

Ребенок А., 2 года 8 мес. Страдает экземой с 2-летнего возраста. После нарушения диеты возникло обострение процесса, проявившееся сильным зудом, расчесами, мокнутием. На фоне десенсибилизирующей терапии и применения гормональной мази отмечалось некоторое улучшение. Однако на 3-й день болезни состояние резко ухудшилось, повысилась температура тела до 39°C, стал беспокойным, нарушился сон, ухудшился аппетит, усилился зуд, на коже появились везикулезные высыпания, и ребенок был госпитализирован.

При поступлении состояние тяжелое, высокая температура, беспокоен, сон непродолжительный, отказывается от еды, выраженный кожный зуд. На коже лица, туловища, ягодиц, в меньшей степени конечностей имеются обширные эритематозные участки с воспалением, мокнутием, следы расчесов на лице. На пораженных участках кожи отмечаются мелкие везикулезные высыпания, сгруппированные, с прозрачным, местами с желтоватым содержимым. Дыхание пуэрильное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца отчетливые, тахикардия до 120 уд./мин. Слизистая оболочка полости рта и глотки без патологии. Живот слегка вздут, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, селезенка не пальпируется. Стула не было.

Клинический анализ крови: гемоглобин – 118 г/л, эритроциты – $3,0 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – 10×10^9 /л, п/я – 5%, с/я – 44%, эозинофилы – 3%, лимфоциты – 40%, моноциты – 8%, СОЭ – 13 мм/ч.

Задание: сформулируйте диагноз.

Ответы:

Задача № 1

1. Диагноз: хронический панкреатит, обострение, средней тяжести.

2. В качестве дополнительных методов исследования можно использовать:

- определение уровня липазы в крови;
- УЗИ поджелудочной железы с определением пострандиальной реакции;
- дуальное исследование поджелудочной железы;
- определение активности эластазы-1 в кале.

Задача № 2

Скарлатина, легкая форма, 1-й день высыпаний.

Задача № 3

Герпетическая инфекция. Герпетическая экзема.

План мероприятий по акушерству и гинекологии в 2014 г.

- Ежегодная встреча Общества по изучению гиперандрогений, Палермо, Италия, октябрь.
<http://www.ae-society.org/annual-meeting>
- Конгресс по противоречиям в акушерстве и гинекологии COGI Congress 19 th Congress Macau, February 20–23 и 20 th Congress Paris, December 4–7
<http://www.congressmed.com/cogi/>
- Американский конгресс по акушерству и гинекологии, Чикаго, 26–30 мая. 15th World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC 2014) CME May 26–30, London, United Kingdom
<http://www.acog.org/>
- Европейский конгресс по перинатальной медицине, Флоренция, июнь.
<http://www.mdlinx.com/obstetrics-gynecology/conference-details.cfm/45288/XXIV-European-Congress-on-Perinatal-Medicine-Florence-Italy/>
- 23rd European Congress of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG) 7–10 May, Glasgow, United Kingdom
<http://www.globaleventslist.elsevier.com/events/2014/05/23rd-european-congress-of-obstetrics-and-gynaecology-ebcog/>
- 13th ESC Congress «Challenges in Sexual and Reproductive Health» 28 May.
<http://www.esrh.eu/events/esc-events>
- 12 Всемирный конгресс по эндометриозу Бразилия, апрель–май.
<http://endometriosis.ca/world-congress/wce2014/>
- Конгресс Европейского общества по эндоскопии в гинекологии, Брюссель, сентябрь.
<http://www.esge.org/brussels-2014/welcome-address>

План мероприятий по педиатрии в 2014 г.

- XV Всероссийский научный форум «Охрана здоровья матери и ребенка – 2014», с 23 по 26 сентября, Москва, МВЦ «Крокус ЭКСПО», 65–66 км МКАД
- V Всероссийская координационная конференция «Практические задачи и актуальные вопросы детской аллергологии и иммунологии», с 16 по 17 ноября, Москва, ул. Русаковская, д. 24, гостиница «Holiday Inn Сокольники»
- Научно-практическая конференция по педиатрии «Актуальные вопросы детской оториноларингологии», 27 ноября, Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, д. 36/9

РМЖ

№ 14, 2014
105066, г. Москва,
Спартаковская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: <http://www.rmj.ru>
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

редакционная коллегия

главный редактор

А.Н. Хитров

редакторы

Н.Н. Марченко

Н.А. Чепкунова

редактор–корректор

Т.В. Дека

медицинский редактор

Е.В. Каннер

научные обозреватели

Проф. А.С. Аметов

Проф. А.А. Баранов

Проф. Б.Р. Гельфанд

Проф. Л.И. Дворецкий

Проф. Е.А. Егоров

Проф. В.Т. Ивашкин

Проф. А.Д. Каприн

Проф. Ю.А. Карпов

Проф. В.Н. Краснов

Проф. А.Д. Макацария

Проф. Е.Л. Насонов

Проф. М.А. Пирадов

Проф. В.Н. Прилепская

Проф. В.С. Савельев

Проф. В.М. Свистушкин

Проф. В.Ю. Сельчук

Проф. В.Н. Серов

Проф. С.М. Федоров

Проф. А.Г. Чучалин

Проф. Л.А. Щеплягина

Проф. Н.Н. Яхно

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.Л. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича

А.С. Гудзь

дизайн

Т.В. Литовченко

Ю.В. Перевиспа

В.П. Смирнов

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «ВИВА–СТАР»
Адрес: 107023, Москва, ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50000 экз. Заказ № 154532

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-41718 выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений с условием
обязательного ознакомления с размещенной рекламой

▲ – на правах рекламы

Российская Ассоциация Репродукции Человека



XXIV международная конференция «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»



Организаторы:
Российская Ассоциация
Репродукции Человека



Журнал
«Проблемы репродукции»



Медицинский центр
«ЮНОНА» г. Ярославль



Технический организатор:
Компания «СТО КОНГРЕСС»



При поддержке:
Правительства
Ярославской области



Ярославского
Конвеншн бюро

Подробная информация находится на сайте Российской Ассоциации Репродукции Человека
www.RAHR.ru

3–6 сентября 2014, г. Ярославль
Которосльская набережная, дом 53, КЗЦ «Миллениум»



НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

[http:// www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)

Распространяется бесплатно и по подписке среди специалистов и медучреждений страны.