



БЮЛЛЕТЕНЬ

ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова

№ 5 (22)

Октябрь 2013

Акушерство и гинекология

Рулёв М.В., Барабанова Л.В., Мосягина И.В. и др.

*Лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий
в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ*

Ширинян Л.В., Васильева Е.Ю., Иванова М.Л. и др.

Насыщенность организма витамином Д при угрозе прерывания беременности

Кузнецова Л.В., Павловская Е.А., Сейидиева Д.Б. и др.

*Применение эстроген-гестагенной терапии у женщин в климактерическом периоде
с клиническими проявлениями суставного синдрома при нормальной уровне витамина Д*

Новикова Т.В., Судаков Д.С., Осипова Н.А. и др.

*Влияние уровня витамина Д во время беременности на минеральную плотность костной ткани
в послеродовом периоде*

Беляева Е.Н., Новикова Т.В., Зазерская И.Е., Вассерман Л.И.

Роль недостаточности витамина D в развитии аффективных расстройств

Рябokonь Н.Р., Солодовникова Н.Г., Зазерская И.Е.

Методы исследования жесткости сосудов. Возможности адаптации сосудов при беременности

Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Иванов Д.О. и др.

К вопросу об ультразвуковой диагностике эктопической беременности

Павловская Е.А., Сосин С.А., Юхно Е.А. и др.

МРТ-оценка отдаленных последствий эмболизации маточных артерий у женщин с лейомиомами матки

Ветров В.В., Бараташвили Г.Г., Иванов Д.О. и др.

*Комплексная пролонгированная эфферентная терапия
при лекарственном токсическом гепатите у беременной*

Неонатология и педиатрия

Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А.

Роль гипернатриемии в формировании патологии у детей и новорожденных

Петрова Н.А., Галеева Н.М., Петренко Ю.В. и др.

*Клиническое наблюдение новорожденного
с синдромом центральной альвеолярной гиповентиляции*

Страницы из истории медицины

Мавропуло Т.К., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Сурков Д.Н.

Некоторые штрихи к открытию гормонов надпочечников



БЮЛЛЕТЕНЬ

ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова

Санкт-Петербург
2013

БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА СЕРДЦА, КРОВИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ им. В.А. АЛМАЗОВА

Главный редактор
Е.В. Шляхто

Editor-in-Chief
E. Shlyakhto

Зам. главного редактора
А.О. Конради
М.А. Карпенко

Vice-editors
A. Konradi
M. Karpenko

Секретарь
Н.Г. Авдонина

Secretary
N. Avdonina

Члены редакционной коллегии
Е.И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е.Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
В.А. Барт (Санкт-Петербург)
О.А. Беркович (Санкт-Петербург)
В.Н. Вавилов (Санкт-Петербург)
М.М. Галагудза (Санкт-Петербург)
Е.Н. Гринева (Санкт-Петербург)
М.Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
И.Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
А.Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург)
Д.О. Иванов (Санкт-Петербург)
Т.Л. Каронова (Санкт-Петербург)
М.А. Карпенко (Санкт-Петербург)
А.А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д.И. Курапеев (Санкт-Петербург)
О.М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А.О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А.В. Рудакова (Санкт-Петербург)
Г.Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В.Н. Солнцев (Санкт-Петербург)
Л.А. Сорокина (Санкт-Петербург)
В.А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Editorial board
E. Baranova (St. Petersburg)
E. Barancevich (St. Petersburg)
V. Bart (St. Petersburg)
O. Berkovich (St. Petersburg)
V. Vavilov (St. Petersburg)
M. Galagudza (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)
M. Gordeev (St. Petersburg)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zaritskii (St. Petersburg)
E. Zemtsovskiy (St. Petersburg)
D. Ivanov (St. Petersburg)
T. Karonova (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)
D. Kurapeev (St. Petersburg)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Rudakova (St. Petersburg)
G. Salogub (St. Petersburg)
V. Solntsev (St. Petersburg)
L. Sorokina (St. Petersburg)
V. Tsirlin (St. Petersburg)



**Федеральный Центр
сердца, крови и эндокринологии
им. В.А. Алмазова**

**Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

Подача рукописей и переписка с авторами,
размещение рекламы и подписка
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Издательство
«ФОНД ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»

Адрес: 194156, Санкт-Петербург,
пр. Пархоменко, д. 15, лит.Б.

Телефоны издательства: (812) 702 37 16

Бюллетень зарегистрирован
в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-38713 от 22.01.2010 г.

Тираж 1100 экз.

Тематическая рассылка по специалистам.

**Подписка по каталогу агентства «Роспечать»
подписной индекс 57992**

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведе-
ние материалов, опубликованных в бюллетене, допускается
только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание реклам-
ных материалов.

ISSN 2078-8150

Верстка П.В. Морозов

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	4
 АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	
Рулёв М.В., Барабанова Л.В., Мосягина И.В., Романова М.В., Скотти О.С., Иванов Д.О., Корсак В.С. Лечение бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ	5
Ширинян Л.В., Васильева Е.Ю., Иванова М.Л., Дубленников О.Б., Судаков Д.С., Зазерская И.Е. Насыщенность организма витамином Д при угрозе прерывания беременности	11
Кузнецова Л.В., Павловская Е.А., Сейидиева Д.Б., Куницкая Н.А., Зазерская И.Е. Применение эстроген-гестагенной терапии у женщин в климактерическом периоде с клиническими проявлениями суставного синдрома при нормальной уровне витамина Д	18
Новикова Т.В., Судаков Д.С., Осипова Н.А., Убелс М.А., Иванова М.Л., Зазерская И.Е. Влияние уровня витамина Д во время беременности на минеральную плотность костной ткани в послеродовом периоде	26
Беляева Е.Н., Новикова Т.В., Зазерская И.Е., Вассерман Л.И. Роль недостаточности витамина D в развитии аффективных расстройств	31
Рябokonь Н.Р., Солодовникова Н.Г., Зазерская И.Е. Методы исследования жесткости сосудов. Возможности адаптации сосудов при беременности	37
Труфанов Г.Е., Фокин В.А., Иванов Д.О., Рязанов В.В., Ипатов В.В., Асатурян Е.В., Михайловская Е.М., Садыкова Г.К., Нестеров Д.В. К вопросу об ультразвуковой диагностике эктопической беременности	44
Павловская Е.А., Сосин С.А., Юхно Е.А., Труфанов Г.Е., Зазерская И.Е. МРТ-оценка отдаленных последствий эмболизации маточных артерий у женщин с лейомиомами матки	54
Ветров В.В., Бараташвили Г.Г., Иванов Д.О., Пугина Н.В., Сидоркевич С.В., Васильев В.Е. Комплексная пролонгированная эфферентная терапия при лекарственном токсическом гепатите у беременной	61
 НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ	
Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Федосеева Т.А. Роль гипернатриемии в формировании патологии у детей и новорожденных	66
Петрова Н.А., Галеева Н.М., Петренко Ю.В., Киселева Н.С., Мамаева Т.В., Якунин С.А., Ильина И.В., Мызникова И.В., Полякова Е.В., Иванов Д.О. Клиническое наблюдение новорожденного с синдромом центральной альвеолярной гиповентиляции	83
 СТРАНИЦЫ ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ	
Мавропуло Т.К., Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Сурков Д.Н. Некоторые штрихи к открытию гормонов надпочечников	91



Глубокоуважаемые читатели!

Перед Вами очередной номер журнала «Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», посвященный актуальным проблемам акушерства, неонатологии и перинатологии. В последние годы научные темы, связанные с акушерством, неонатологией и перинатологией активно изучаются в нашем Центре. В представленном номере мы попытались осветить некоторые взаимосвязанные проблемы. Заинтересованный читатель найдет работы, посвященные организации перинатальной службы, в том числе и результаты лечения бесплодия, патологии беременности и способах ее диагностики. Конечно, представлены и традиционные рубрики: описание интересных клинических случаев. При составлении

номера, мы попытались учесть интересы неонатологов: часть статей посвящена патологии, встречающейся у новорожденных детей. Надеемся, что чтение статей, опубликованных в данном номере, будет для Вас увлекательным и полезным.

Мы будем рады получить Ваши комментарии касательно работ наших авторов, опубликованных в журнале, и надеемся на их продуктивное обсуждение.

С уважением,
директор Института перинатологии
и педиатрии
д.м.н. Д.О. Иванов

**ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ
С ПОМОЩЬЮ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ
В ФГБУ «ФЦСКЭ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА» МЗ РФ**

***М.В. Рулёв, Л.В. Барабанова, И.В. Мосягина, М.В. Романова,
О.С. Скотти, Д.О. Иванов, В.С. Корсак***

*ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Рулёв Максим Викторович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий, научный сотрудник НИЛ репродуктивных технологий; Романова Марина Викторовна — кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, научный сотрудник НИЛ репродуктивных технологий; Барабанова Любовь Владимировна — кандидат медицинских наук, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, научный сотрудник НИЛ репродуктивных технологий; Скотти Ольга Сергеевна — кандидат биологических наук, эмбриолог отделения вспомогательных репродуктивных технологий; Иванов Дмитрий Олегович — доктор медицинских наук, директор института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Корсак Владислав Станиславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИЛ репродуктивных технологий.

Контактная информация: ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. 8 (812) 702–51–35. E-mail: reproductolog@almazovcentre.ru (Рулёв М.В.).

Резюме

В данной статье представлен обзор лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ за 2012 год. Выполнен детальный анализ контингента пролеченных пациентов. Проведена оценка результатов эффективности оказанной медицинской помощи в рамках федеральной программы ВМП.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии.

**INFERTILITY TREATMENT BY MEANS OF ASSISTED REPRODUCTIVE
TECHNOLOGIES IN ALMAZOV FEDERAL HEART,
BLOOD & ENDOCRINOLOGY CENTRE**

M. Rulev, L. Barabanova, I. Mosyagina, M. Romanova, O. Scotti, D. Ivanov, V. Korsak

Almazov Federal Heart, Blood & Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood, & Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341, E-mail: reproductolog@almazovcentre.ru, (Inga Mosyagina — PhD., scientist of Reproductive technologies laboratory).

Abstract

This article presents experience of infertility treatment at the department of assisted reproductive technologies Federal Almazov Centre in 2012. We carried out the depth analysis of the cohort of patients receiving treatment and the estimation results of the effectiveness of medical care under the federal VMP.

Key words: infertility, IVF.

Статья поступила в редакцию 02.06.13, принята к печати 23.06.13.

Актуальность

Бесплодие является актуальной медико-социальной проблемой современного общества. Финансирование в рамках федеральной программы оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) существенно увеличило доступность методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) при лечении бесплодия для граждан Российской Федерации. Актуальной задачей является определение и устранение причин, снижающих эффективность циклов ВРТ, повышение результативности циклов ВРТ, зависящей от большого числа клинических и социальных факторов [1–6].

Материалы и методы

Отделение ВРТ Перинатального центра ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» (Далее — Центр) работает по федеральным квотам с января 2011. В 2012 году общее число больных, направленных на лечение в Центр Комиссиями субъектов РФ для оказания ВМП составило 1677 человек. Из них 399 женщинам было отказано в проведении процедуры ВРТ (Таблица 1).

Лечебный цикл экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматическая

инъекция сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) был выполнен у 1278 пациенток.

Средний возраст пациенток, принятых на лечение, был схожим с возрастом пациентов пролеченных в 2011 году и составлял 34 года. Из них: женщины старшего репродуктивного возраста составили 36,1 % (2011г. — 37,2 %), причем 11,6 % (2011г. — 14,0 %) были старше 40 лет и практически не имели шансов на успешное преодоление бесплодия [7] (Таблица 2).

Диагнозы направлений в отношении причин бесплодия соответствовали требованиям Минздрава РФ. В 46,6 % случаев основной причиной бесплодия являлся трубно-перитонеальный фактор. Однако из них в 64,4 % имел место сочетанный характер бесплодия в различных комбинациях факторов (Таблица № 3).

Также в большинстве случаев имелись указания на наличие в анамнезе различной сопутствующей гинекологической патологии, которая сама по себе не являлась прямой причиной бесплодия, но снижала вероятность наступления беременности, как спонтанной, так и после применения ВРТ.

Таблица 1

ПРИЧИНЫ ОТКАЗА В ОКАЗАНИИ ВМП

Причины отказа	Число случаев	
	Абс.	%
Наличие противопоказаний для ЭКО	109	27,3
Отсутствие показаний для ЭКО (в том числе необходимость дообследования)	83	20,8
Наступление физиологической беременности	61	15,3
Длительное лечение сопутствующей патологии	29	7,3
Необходимость использования донорских программ	24	6,0
Отказ пациента от лечения по немедицинским причинам	93	23,3
Итого:	399	100,0

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КОНТИНГЕНТА ПАЦИЕНТОВ ПО ВОЗРАСТУ

Возраст	Количество пациенток	
	Абс.	%
До 30 лет	337	24,4
31–35 лет	546	39,5
36–39 лет	338	24,5
40–43	142	10,3
44 и старше	18	1,3
Итого	1381	100,0

Результаты

На всех этапах проведения лечения имелись особенности, которые являлись значимыми для конечного результата лечения. Так на этапе индукции суперовуляции у 51 (3,9 %) пациентки не было ответа яичников на стимуляцию, в связи с чем, цикл ВРТ был закончен. Все эти пациентки имели признаки сниженного овариального резерва, и такой вариант ответа был вполне ожидаемым.

У 83 (7,7 %) пациенток не был проведен перенос эмбрионов. Причинами этого стали: отсутствие яйцеклеток при пункции фолликулов — 10 случаев,

отказ от переноса и криоконсервация эмбрионов в связи с угрозой развития тяжелого синдрома гиперстимуляции яичников — 14 случаев, отсутствие эмбрионов, годных к переносу — 55 случаев, гемоперитонеум — 3 случая, отсутствие сперматозоидов в эякуляте — 1 случай.

Среднее количество пунктированных фолликулов составило $9,8 \pm 2,6$ фолликула. Незначительное снижение данного показателя по сравнению с 2011 годом ($10,2 \pm 3,8$) связано с увеличением количества пациентов с «бедным» ответом на стимуляцию с 23,0 % до 23,9 %. Среднее число ооцитов на фолликул — 0,9.

Таблица 3

СТРУКТУРА ПРОЛЕЧЕННЫХ БОЛЬНЫХ С БЕСПЛОДИЕМ ПО НОЗОЛОГИЧЕСКИМ ФОРМАМ (МКБ-10)

Диагноз, код по МКБ-10	Количество пациенток	
	Абс.	%
N 97.0 (ановуляторное)	177	12,8
N 97.1 (трубно-перитонеальное)	643	46,6
N 97.4 (связанное с мужским фактором)	429	31,1
N 97.9 (неуточненное)	131	9,5
Итого	1381	100

Таблица 4

СТРУКТУРА ПРОВЕДЕННЫХ ЦИКЛОВ ВРТ (ЭКО/ИКСИ)

Выполненные процедуры	Количество процедур	
	Абс.	%
Индукция суперовуляции	1278	100
Пункция фолликулов	1227	96,0
Перенос эмбрионов	1144	89,5

Таблица 5

ПРОЦЕДУРЫ ЭКО И ИКСИ

Процедуры	количество	%
ЭКО	558	45,9
ИКСИ	659	54,2
Всего	1217	100

Таблица 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОВЕДЕННЫХ ЦИКЛОВ ВРТ (КОЛИЧЕСТВО НАСТУПИВШИХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ ПОДТВЕРЖДЕННЫХ УЗИ)

Исходы	Количество процедур	Число беременностей	
		Абс.	%
ЭКО/ИКСИ (в расчете на перенос эмбрионов)	1144	387	33,8
– ЭКО	485	201	41,4
– ИКСИ	659	186	28,2
Криопроток (в расчете на перенос эмбрионов)	15	6	40,0
Индукция овуляции	58	24	41,4
Искусственная инсеминация	13	3	23,1

Показатели эмбриологического этапа: частота фертилизации — 63,1 %, частота дробления — 82,1 %. Доля ИКСИ осталась на том же уровне, как в 2011 году (55,7 %) и составила 54,2 %, что указывает на сложность группы пациентов, проходившей лечение. Процедура ИКСИ выполнялась в связи с выявленными факторами, которые снижали прогноз на оплодотворение в классическом варианте ЭКО (низкое качество спермы, число ооцитов менее 4 и др.).

Средняя частота наступления беременности в российских центрах в программе ЭКО — 37,5 % и программе ИКСИ — 35,9 % [8]. Среднеевропейские значения этих показателей равняются соответственно 32,5 % и 31,9 % [9–13].

Уровень эффективности циклов ИКСИ в 28,2 % можно связать с большим количеством пациенток старшего репродуктивного возраста (24,5 %), стар-

ше 40 лет (11,6 %), с «бедным» ответом яичников (23,9 %) и тяжелыми формами патозооспермий у мужчин (38,6 %).

Частота наступления беременности группе пациентов с «бедным ответом» составила 22,3 %, что также оказало негативное влияние на общий результат.

Немаловажную роль в эффективности лечения бесплодия методами ВРТ играет частота осложнений. (Таблица 7).

Проведенный анализ показал, что частота эктопических беременностей на перенос (1,1 %) и синдрома гиперстимуляции яичников, потребовавшего госпитализации (1,8 %) ниже среднероссийских показателей (соответственно 1,9 % и 2,0 %).

Заслуживает внимания высокая частота многоплодия, которая стала следствием высокой частоты имплантации при среднем числе перенесенных

Таблица 7

КОЛИЧЕСТВО И АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ

Виды осложнений	Число случаев	
	Абс.	%
Синдром гиперстимуляции яичников (средняя и тяжелая степень)	23	1,8
Осложнения пункции фолликулов (всего):	4	0,3
в т.ч. кровотечения	3	0,2
инфекция	1	0,1
Внематочная беременность (на перенос)	13	1,1
Многоплодная беременность (от общего числа беременностей)		
– двойня	142	33,8
– более двух	0	0
Летальные исходы	0	0
Редукция числа плодов	0	0

Таблица 8

РЕЗУЛЬТАТЫ И ЧИСЛО ПЕРЕНЕСЕННЫХ ЭМБРИОНОВ (2011 г.)

	Число перенесенных эмбрионов			
	1	2	3	Всего
Клинических беременностей	34	242	1	277
Потери беременностей, всего	14	82	0	96
аборты до 20 недель	12	76	0	88
внематочные беременности	2	6	0	8
Нет сведений об исходе беременностей	0	0	0	0
Родов: всего	20	160	1	181
20 полных недель — 27 недель	1	2	1	4
28 полных недель и более	19	158	0	178
Родов: Одним плодом	19	121	0	140
Двойней	0	39	0	39
Тройней и более	0	0	1	1
Неизвестно число плодов	0	0	0	0

эмбрионов — $1,69 \pm 0,26$. Что служит основанием для внедрения селективного переноса одного эмбриона.

Исходя из данных полученных от пациентов, пролеченных в 2011 году, в таблице 8 приведены исходы беременностей при переносе того или иного количества эмбрионов.

Частота преждевременных родов оказалась достаточно низкой (2,2 %), что связано с тщательным отбором пациентов вступающих в цикл ЭКО, более пристальным вниманием к данной категории беременных врачей акушеров-гинекологов.

Следует отметить, что большая часть (74,6 %) женщин была родоразрешена путем операции кесарева сечения. При этом основным фактором, повлиявшим на выбор метода родоразрешения, оказалось именно то, что беременность наступила в результате процедуры ЭКО.

Обсуждение

По прежнему актуальными причинами снижения результативности циклов ВРТ являются: недостаточное обследование пациентов по месту их жительства, отсутствие должной подготовки к процедуре ВРТ, а так же отсутствие строгих критериев к отбору и направлению пациентов на лечение по федеральным квотам; отсутствие ограничения по возрасту для женщин, которым может быть предоставлена федеральная квота на ВМП.

Получение в результате индукции супероуляции в среднем более 9 фолликулов, частота оплодотворения (63,1 %) и дробления эмбрионов (82,1 %) свидетельствуют, что специалистам удалось успешно завершить важные этапы процедуры: получить у большинства пациенток достаточное количество ооцитов, провести их оплодотворение и культивирование эмбрионов с высокими итоговыми показателями. Частота осложнений процедуры ВРТ (частота экстракорпоральных беременностей на перенос и синдрома гиперстимуляции яичников, потребовавшего госпитализации) сохраняется на уровне ниже среднероссийских показателей.

Один из основных критериев эффективности программ ВРТ — частота наступления беременности в группе ЭКО возросла и составила в 2012 году 41,4 % (в 2011 году — 33,6 %), что свидетельствует о качественной работе специалистов.

Требуется организационно-методическое решение вопроса по снижению частоты оперативных родоразрешений, где в качестве основного показателя звучит «наступление беременности после ЭКО».

Выводы

1. Организация работы отделения вспомогательных репродуктивных технологий должна включать: достаточную укомплектованность штатом специалистов, средним медицинским персоналом, в зависимости от объема проводимых циклов ВРТ; наличие достаточного количества медицинского и лабораторного оборудования, с возможностью проведения регулярных технических проверок; регулярный анализ работы эмбриологического бокса, направленный на своевременность выявления и решения проблем, возникающих в рутинной практике. Все эти меры способствуют повышению качества работы отделения, и, соответственно, напрямую влияют на улучшение результативности циклов ВРТ.

2. Необходимо проведение комплексного обследования супружеских пар при установлении диагноза бесплодие, направленное на выявление причин, прямо или косвенно влияющих на репродуктивное здоровье, как женщин, так и мужчин.

3. Установление контакта между специалистами отделений ВРТ и врачами, проводящими отбор и обследование пациентов в регионах, разработка строгих критериев для отбора пациентов, введение возрастного порога на лечение бесплодия с помощью ВРТ за счет бюджетных средств — это необходимые меры, которые могут повысить эффективность работы по достижению положительного результата в преодолении бесплодия — наступление беременности и рождение здоровых детей.

Литература

1. Воробьева О.А., Корсак В.С. История создания и основные принципы технологии ЭКО // Проблемы репродукции. — 1997. — № 1. — С. 46–52.
2. Корсак В.С., Громыко Ю.Л., Исакова Э.В. Алгоритм ведения и исходы беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы репродукции. — 2003. — № 3. — С. 40–46.
3. Барабанова Л.В., Мосягина И.В., Романова М.В. и др. Вспомогательные репродуктивные технологии и эпигенетические нарушения // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2013. — № 2. — С. 77–83.
4. Корсак В.С., Рулёв М.В., Иванов Д.О. и др. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий (опыт работы) // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2012. — № 4. — С. 209–212.
5. Корсак В.С., Мосягина И.В., Рулев М.В. и др. Опыт лечения бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в рамках федеральной программы по ВМП // Проблемы репродукции. — 2012. — № 4. — С. 35–39.

6. Корсак В.С., Рулев М.В., Иванов Д.О. Лечение бесплодия с помощью ЭКО // Russian Journal of Immunology = Российский иммунологический журнал. — 2012. — Т. 14, № 6. — С. 216–218.
7. Воробьева О.А., Корсак В.С., Северова Е.Л. Влияние возраста женщины на процесс оплодотворения ооцитов и развитие эмбрионов в культуре // Проблемы репродукции. — 1998. — № 6. — С. 46–55.
8. Корсак В.С. Регистр центров ВРТ России: отчет за 2009 год // Проблемы репродукции. — 2012. — Т. 18, № 1. — С. 8–18.
9. Van Deneede B., de Sutter P., Kyurkchiev S. et al. Assisted reproductive in Europe, 2001: results generated from European registers by ESHRE // Human Reproduction. — 2005. — Vol. 20, № 5. — P. 1158–1165.
10. Nygren K.G., Andersen N., Gianaroli L. et al. Assisted reproductive in Europe, 2000: results generated from European registers by ESHRE // Human Reproduction. — 2004. — Vol. 19, № 3. — P. 490–503.
11. De Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S. et al. Assisted reproductive in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE // Human Reproduction. — 2010. — Vol. 25, № 8. — P. 1851–1862.
12. de Mouzon J., Goossens V., Bhattacharya S. et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2007: results generated from European registers by ESHRE // Human Reproduction. — 2012. — Vol. 27, № 4. — P. 954–966.
13. Germond M., Wirthner D., Senn A. et al. Core data for assisted reproductive technology registers : results of a consensus meeting // Reproductive BioMedicine Online. 2008. — Vol. 17, № 6. — P. 834–840.

НАСЫЩЕННОСТЬ ОРГАНИЗМА ВИТАМИНОМ Д ПРИ УГРОЗЕ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

*Л.В. Ширинян¹, Е.Ю. Васильева¹, М.Л. Иванова¹,
О.Б. Дубленников², Д.С. Судаков³, И.Е. Зазерская¹*

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)», Санкт-Петербург, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Ширинян Лариса Владиславовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Васильева Елена Юрьевна* — врач клинической лабораторной диагностики, зав. Центральной клинико-диагностической лаборатории ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Иванова Мария Леонидовна* — врач клинической лабораторной диагностики ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Дубленников Олег Борисович* — кандидат медицинских наук, зам. главного врача по медицинской части СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)»; *Судаков Дмитрий Сергеевич* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; *Зазерская Ирина Евгеньевна* — доктор медицинских наук, зав. НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Институт перинатологии и педиатрии ул. Аккуратова, д. 2, лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: larisadoc@mail.ru (Ширинян Л.В.).

Резюме

В статье представлены результаты исследования уровня дигидрохолекальциферола (витамина Д) у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре при применении стандартной терапии и в сочетании с витамином Д. Выявлено, что при угрозе прерывания беременности в I триместре дефицит витамина Д в сыворотке крови составил 47,9 %, недостаточность — 22,9 %, норма — 29,2 %. После применения холекальциферола в комплексной терапии угрозы прерывания беременности в течение месяца в основной группе 2 дефицит выявлен у 25 %, недостаточность у 41,7 %, норма у 33,3 % беременных. Полученные данные позволяют предположить возможную патогенетическую роль витамина Д при невынашивании беременности, поскольку распространенность дефицита витамина Д в группе с угрозой прерывания в I триместре в 4, 3 раза выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности, проживающих в Санкт-Петербурге. Исследование показало безопасность применения 1200 МЕ холекальциферола и может быть рекомендовано всем беременным женщинам.

Ключевые слова: невынашивание, витамин Д, холекальциферол.

THE LEVEL OF VITAMIN D IN WOMEN WITH THREAT OF MISCARRIAGE AT EARLY GESTATION

L.V. Shirinyan¹, E.Y. Vasilyeva¹, M.L. Ivanova¹, O.B. Dublennikov², D.S. Sudakov³, I.E. Zazerskaya¹

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Maternity hospital № 1 (specialized), Saint-Petersburg, Russia

³ Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: larisadoc@mail.ru (Larisa V. Shirinyan — PhD., Researcher of Laboratory Reproduction and Women's Health Institute of Perinatology and Pediatrics).

Abstract

The article presents the results of a study of vitamin D level in women with threatened miscarriage in I trimester, when the standard therapy is applied and in combination with vitamin D. It is revealed, that at threat of miscarriage in the I trimester the deficiency of vitamin D in the blood serum was in 47.9 %, insufficiency — 22.9 %, normal level — 29.2 %. After the month of treatment with cholecalciferol, in the main group 2 deficiency was found in 25 %, insufficiency in 41.7 %, normal level in 33.3 % of pregnant women. The obtained results suggest a possible pathogenic role of vitamin D in miscarriage, because the prevalence of vitamin D deficiency in the group with the threat of miscarriage is 4,3 times higher than in women with physiological pregnancy, living in St. Petersburg. The study showed safety of using 1,200 IU of cholecalciferol, so it can be recommended for all pregnant women.

Key words: miscarriage, vitamin D, cholecalciferol.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 11.06.13.

Введение

Проблема невынашивания беременности одна из наиболее актуальных в современном акушерстве и гинекологии. Частота этой патологии беременности по данным ВОЗ составляет 15–20 % от всех клинически установленных беременностей, причем прерывание беременности на ранних сроках составляет 5–20 %. По данным Сидельниковой В.М., 2002, Макарова О.В. и соавт., 2007, Thabet M.A., 2006 частота невынашивания беременности составляет 15–27 % от общего числа выявленных беременностей.

Недостаточный уровень витамина Д, по данным ряда авторов, позиционируется, как фактор, влияющий на основные показатели общественного здоровья и является причиной различных осложнений во время беременности: развитию гестационного диабета, преэклампсии, невынашивания, рождению маловесных детей, рахиту. [1–9]. Основной причиной дефицита витамина является умеренное пребывание на солнце, ненадлежащее качество продуктов и поливитаминов, обогащенных витамином Д [10, 11].

В связи с этим, для жителей Санкт-Петербурга, который территориально и географически относится к регионам с низкой среднегодовой инсоляцией (в среднем 62–64 солнечных дня в году), возникает интерес к определению витамина Д и у беременных женщин, проживающих на данной территории. Лабораторная оценка концентрации в сыворотке крови 25(ОН)D отражает обеспеченность организма холекальциферолом.

Витамин Д относят к группе жирорастворимых витаминов, однако в отличие от всех других витаминов, витамин Д не является собственно

витамином в классическом смысле этого термина, так как он: биологически не активен и в результате двухступенчатой метаболизации в организме превращается в активную — гормональную форму. Гормон Д оказывает как основной кальцитропный эффект, так и дополнительные плеiotропные эффекты за счет взаимодействия со специфическими ядерными рецепторами (VDR), локализованными не только в клетках кальций-регуляторной системы (скелет, почки, кишечник, паращитовидные железы), но и в ядрах клеток различных органов (матке, плаценте, яичниках, молочных железах). Активные метаболиты витамина Д действуют как стероидный гормон, в связи с этим и получил название Д-гормон [12, 13]. Если основному эффекту витамина Д и его роли в регуляции костного обмена во время беременности посвящено достаточно много исследований [14–17], то иммунологическая роль витамина Д при беременности мало изучена.

В 2007 году Holik MF, Pierrot-Deseilligny C, Ascherio A et al описали иммуномодулирующие свойства витамина Д. Витамин Д взаимодействует с моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, с Т- и В- лимфоцитами, оказывая влияние как на врожденный, так и на приобретенный иммунитет. С другой стороны, иммунные клетки выделяют ферменты, которые позволяют осуществлять локальный синтез активной формы витамина Д из предшественников. Доказано, что снижение содержания витамина Д в организме приводит к повышению риска инфекционных и аутоиммунных заболеваний: диабет, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, туберкулез [14, 18].

Отдельные авторы Vigano P., Lattuada., Mangioni S.J указывают на положительный иммуномодулирующий эффект витамина Д в процессе имплантации. Рецепторы к витамину Д находятся, в том числе, в эндометрии и играют важную роль в активации неспецифического иммунного ответа [19]. Витамин Д может выполнять важную роль торможения и модуляции синаптической передачи в регуляции транскрипции генов, которые критически важны для имплантации и образования плаценты [20]. Существует мнение, что преобладание цитокинового ответа Т-хелперов типа 2 (Th2) является одной из критических реакций, необходимых для пролонгирования физиологической беременности [13].

Таким образом, роль витамина Д в обеспечении гестационного процесса и профилактике ряда осложнений беременности актуальна и требует изучения.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности дефицита и недостаточности витамина Д у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре, проживающих в Санкт-Петербурге.

Исследование было выполнено на базе ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ, Института перинатологии и педиатрии, клинко-диагностического отделения перинатального центра, СПбГБУЗ родильного дома № 1 (III родового отделения), СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. По дизайну исследование представляло собой контролируемый, открытый, рандомизированный анализ пациенток. Время проведения март — май 2013.

Материалы и методы

В исследование включены 3 группы беременных.

Основную группу 1 (n = 24) составили беременные с клиническими и эхографическими признаками угрозы прерывания на сроке 6–8 недель, получающие стандартную терапию, направленную на сохранение беременности (микронизированный прогестерон 200 мг, поливитамины, фолиевую кислоту 500 мкг в сут). Средний возраст обследованных женщин составил $25,6 \pm 0,6$ года.

В основную группу 2 (n = 24) включены беременные с клиническими и эхографическими признаками угрозы прерывания на сроке 6–8 недель, получающие стандартную терапию, направленную на сохранение беременности (микронизированный прогестерон 200 мг, поливитамины, фолиевую кислоту 500 мкг в сут) и холекальциферол 1200 МЕ. Средний возраст обследованных женщин составил $26,6 \pm 0,6$ года.

Контрольную группу (n = 45) составили беременные на сроке 6–8 нед с физиологическим течением беременности, принимающие поливитаминовые комплексы, содержащие 500 МЕ витамина Д. Средний возраст обследованных женщин составил $26,2 \pm 0,6$ года.

Критериями включения пациенток в основную группу явились следующие признаки: клинические — наличие развивающейся беременности в сроке 6–8 недель и болевой синдром; эхографические — наличие ретрохориальной гематомы или гипертонуса миометрия. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились следующие причины: наличие острых или хронических воспалительных процессов; заболевания эндокринной системы: тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, сахарный диабет 1 типа, болезнь и синдром Иценко-Кушинга; ревматические заболевания: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, спондилоартрит; заболевания органов пищеварения: хронические заболевания печени, синдром мальабсорбции; заболевания почек: хроническая почечная недостаточность; заболевания крови: лейкозы, лимфома, миеломная болезнь, талассемия; истмико-цервикальная недостаточность и привычное невынашивание в анамнезе; беременные, принимающие лекарственные препараты, влияющие на костный обмен.

Всем женщинам рекомендовалась диета, богатая кальцием и витамином Д (жирная морская рыба, яичный желток, молоко, печень животных).

Пациентки основной группы 2 получали витамин Д 1200 МЕ. Выбор дозировки основан на рандомизированных контролируемых исследованиях о применении холекальциферола на протяжении беременности: 200 МЕ, 400 МЕ, 1000 МЕ, 1600 МЕ, 2000 МЕ, 4000 МЕ в сутки или 5000 МЕ (125 мкг/нед) для поддержания в крови концентрации витамина Д более 50 нмоль/л (20 нг/мл) [21].

Определение концентрации 25-(ОН)-Д в сыворотке крови проводили иммуноэлекторохемилюминесцентным методом (СМИА) на анализаторе Abott «Architect 2000».

За нормальный уровень насыщения организмом витамином Д принята концентрация 25-ОН-Д в сыворотке крови 32–50 нг/мл. При его уровне от 20 до 32 нг/мл — недостаток. О выраженном дефиците витамина Д можно говорить при уровне 25-ОН-Д в сыворотке крови ниже 20 нг/мл [22].

Содержание 25-ОН-Д в сыворотке крови коррелирует с содержанием витамина Д в диете.

Таблица 1

ЗНАЧЕНИЯ 25-ОН-D ДО ЛЕЧЕНИЯ В ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППАХ

Классы по уровню концентрации 25-ОН-D	Основная группа n = 48	Контрольная группа n = 35
дефицит	23 (47,9 %)	—
недостаток	11 (22,9 %)	4 (11,4 %)
норма	14 (29,2 %)	31 (88,6 %)

Таблица 2

ЗНАЧЕНИЯ 25-ОН-D У БЕРЕМЕННЫХ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Уровень 25-ОН-D, нг/мл	Основная группа 1 n = 24 До После	Основная группа 2 n = 24 До После	Контрольная группа n = 35 До После			
<20	8 (33,3 %)	8(33,3 %)	15(63,1 %)	6 (25 %)	—	—
20–32	6(25 %)	8(33,3 %)	5(21,2 %)	10(41,7 %)	4(11,4 %)	12 (34,3 %)
32–50	10(41,7 %)	8(33,3 %)	4(15,7 %)	8(33,3 %)	31(88,6 %)	23(65,7 %)

Результаты исследования

Пациентки разделены на 3 нормативных класса (градации) по уровню концентрации 25-ОН-D:

- 1-й класс «дефицит витамина Д» при концентрации 25-ОН-D менее 20 нг/мл;
- 2-й класс «недостаток» при концентрации от 20 до 32 нг/мл;
- 3-й класс «норма» при концентрации более 32 нг/мл.

Данные об исходном уровне 25-ОН-D в сыворотке крови в 6–8 недель беременности приведены в таблице 1. Полученные результаты свидетельствуют о значительном снижении и дефиците витамина Д у женщин с угрозой прерывания беременности (основная группа, n = 48)

Из 48 пациенток с угрозой прерывания беременности исходный уровень 25-ОН-D в сыворотке крови был значительно снижен: дефицит выявлен у 23 (47,9 %) беременных, недостаточность у 11(23 %), норма витамина Д определена лишь у 14 беременных (29,1 %). В группе контроля (n = 35) у пациенток с физиологически протекающей беременностью в I триместре недостаточность 25-ОН-D выявлена у 4 (11,4 %) пациенток, а нормальный уровень у 31(88,6 %) беременных.

Основная и контрольная группы значимо различаются по указанной градации ($P < 0,001$ по критерию Пирсона хи-квадрат, см. табл.1).

Через 4 недели терапии холекальциферолом (1200 МЕ) определено изменение концентрации 25-ОН-D в сыворотке крови у беременных основной группы 1 и основной группы 2. Пациентки основной группы 1 не принимали дополнительно холекальциферол, а получали «стандартную» терапию, направленную на сохранение беременности.

Из 24 пациенток основной группы 2 норма 25-ОН-D выявлена у 8 (33,3 %), дефицит — у 6 беременных (25 %). До лечения норма была определена у 4 (15,7 %) и дефицит у 15 (63,1 %) соответственно.

В результате лечения через 4 недели были получены следующие значения, представленные в таблице 2.

В таблице 2 полученные результаты измерений 25-ОН-D демонстрируют, что на фоне приема холекальциферола в основной группе 2 дефицит витамина Д выявлен у 6 (25 %) беременных, по сравнению с 15 (63,1 %) до лечения. Нормальный уровень достигнут у 8(33,3 %) пациенток. В основной группе 1 (без дополнительного приема витамина Д) значимых изменений в сторону нормализации показателей 25-ОН-D сыворотки крови не произошло, увеличилось число беременных с недостаточностью до 8(33,3 %) беременных. В контрольной группе у ряда пациенток было отмечено снижение уровня 25-ОН-D. В первом триместре у 4 (11,4 %) беременных его уровень соответствовал недостатку. Во втором

триместре низкая концентрация 25-ОН-D отмечена у 12 (34,3 %) беременных. Вероятно, данные различия также могли оказать влияние на адаптацию костного обмена к условиям беременности.

На рис.1 представлена совместная диаграмма рассеяния значений концентрации 25-ОН-D до и после лечения в основной группе 2 ($n = 24$). Только 3 из 24 точек на диаграмме оказались ниже стационарной линии (пунктир), что говорит о том, что из всех 24 пациенток, принимавших препарат, уровень концентрации 25-ОН-D за 28 суток повысился у 21-ной пациентки и снизился только у трех.

Принятая градация разбивает диаграмму на прямоугольные области, соответствующие переходу беременных из класса в класс за период лечения. В частности, за указанный период только 8 пациенток перешли из 1-го во 2-й класс (область А) и только три — из 2-го в 3-й (область Б).

Таким образом, при общем повышении уровня концентрации 25-ОН-D в группе беременных, принимавших 1200 МЕ холекальциферола, менее 50 % (41,7 %) пациенток повысили свой нормативный класс содержания витамина Д и только три из них достигли нормального уровня. Полученные данные свидетельствуют о недостаточности назначаемой дозы витамина Д (1200 МЕ) для достижения его нормальной концентрации у беременных с исходным уровнем ниже 20 нг/мл.

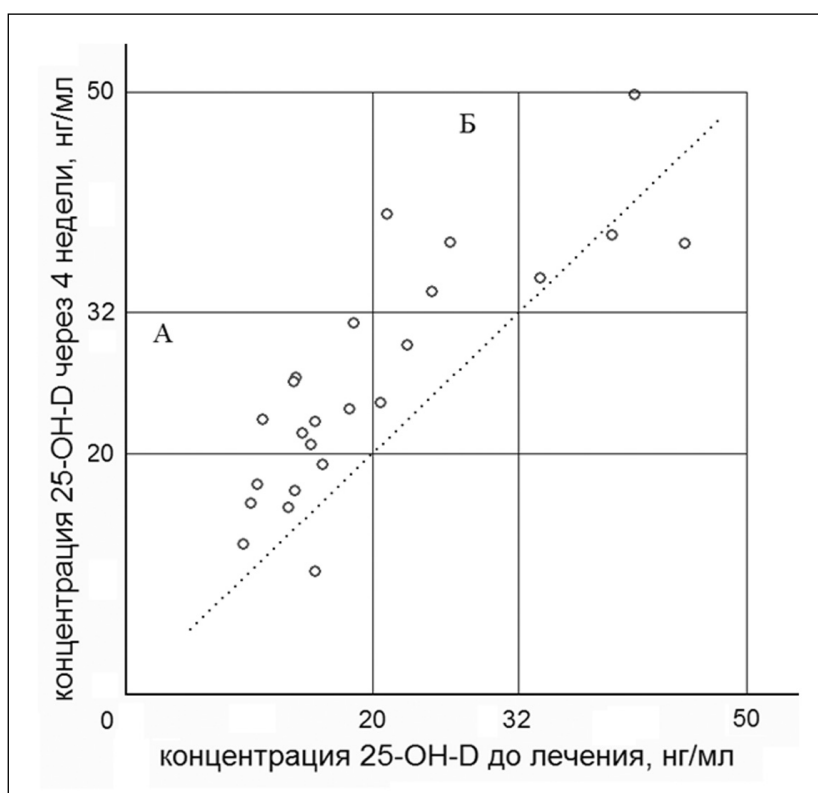
Обсуждение

В настоящем исследовании, проведенном в весеннее время года (март-май) у беременных, проживающих в Санкт-Петербурге выявлено, что нормальный уровень витамина Д имел место только у 29,2 % пациенток с угрозой прерывания беременности. Результаты нашего исследования также подтверждают выводы других авторов о существующей недостаточности и дефиците витамина Д у женщин во время беременности [1, 21, 23].

По данным литературы, сезонные колебания 25-ОН-D в плазме крови связаны с изменением процента невынашиваемости беременности в период недостаточной инсоляции. Максимальный уровень витамина Д в сыворотке крови отмечается с июля по сентябрь, а в зимний период уровень витамина Д снижается на 20–120 %. В то время как в летне-осенний сезон умеренный дефицит витамина Д (25-ОН-D < 20 нг/мл) наблюдается всего лишь у 13 % обследованных, зимой и весной он возрастает до 36 % (США). Умеренная инсоляция приводит к повышению уровня 25-ОН-D до 50 нг/мл [1].

Для изучения распространенности и факторов риска развития гиповитаминоза Д на ранних сроках беременности в Дании был определен уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови беременных и его связь с возрастом, национальностью, цветом кожи, индексом массы тела (ИМТ), курением, пребыванием на

Рисунок. 1 Динамика значений 25-ОН-D в сыворотке крови в основной группе 2 после приема 1200 МЕ холекальциферола



солнце и с количеством предыдущих беременностей. Опубликованы выводы, что недостаточность и дефицит витамина Д была широко распространена в ранние сроки беременности (27,8 % и 3,5 %) соответственно, у курящих женщин и некурящих (1,34 % и 5,41 %), нормальным и избыточным ИМТ (1,06 % и 1,18 %) [23].

Исследования Chan, Ka Ian в 2011 году в штате Канзас также показали высокую долю беременных женщин, имеющих низкий уровень витамина Д. Исследование было проведено для оценки влияния материнского статуса витамина Д на последующее течение беременности и риска возможных осложнений. Проведено измерение концентрации 25 (ОН) D плазмы беременных женщин в 8-й по 20-ю неделю беременности и изучена связь между 25 (ОН) D и невынашиванием, риском преэклампсии, гестационного сахарного диабета (GDM) и кесарева сечения. Результаты не были статистически существенно значимы в группе с невынашиванием из-за небольшого числа обследованных женщин. Связь между концентрацией 25 (ОН) D и риском кесарева сечения была статистически значима [24].

Данные нашего исследования также подтверждают распространенность дефицита и недостаточности витамина Д у женщин во время беременности, что совпадает с мировыми данными. Небольшая концентрация витамина Д возможно обусловлена низкой солнечной инсоляцией женщин, проживающих в Санкт-Петербурге и недостаточным поступлением витамина Д с пищей. Дефицит 25-ОН-D выявлен у 48 % женщин с угрозой прерывания беременности в основной группе, по сравнению с 11,4 % пациенток с физиологически протекающей беременностью. Полученные результаты позволяют предположить возможную роль витамина Д в невынашивании беременности, поскольку распространенность дефицита витамина Д в группе с угрозой прерывания в I триместре в 4, 3 раза выше, чем у женщин с физиологическим течением беременности.

Американская ассоциация педиатров и Эндокринное общество США, заявляя об исключительной роли витамина Д для нормального развития плода и гестационного процесса, рекомендовали определение уровня этого маркера всем беременным [22].

Некоторые медицинские организации рекомендуют принимать витамин Д дополнительно во время беременности и лактации с целью обеспечения его нормального уровня в сыворотке крови [21].

В литературе также обсуждается вопрос об оптимальной и эффективной дозировке холекальциферола, которая необходима в течение беремен-

ности для профилактики или лечения дефицита витамина Д.

В нашем исследовании 4 недели комплексной терапии с включением 1200 МЕ холекальциферола не выявило значимых результатов в сравниваемых группах в отношении нормализации 25-ОН-D в сыворотке крови: произошел «сдвиг» лабораторного 25-ОН-D из показателя «дефицита» в «недостаточность». Однако на фоне применения холекальциферола в основной группе 2 в «дефиците» осталось лишь 6 беременных (25 %), по сравнению с 15 (63,1 %) до лечения. Средний уровень 25-ОН-D в сыворотке крови до лечения — $16,1 \pm 0,5$ нг/мл, а после лечения — $22,9 \pm 0,4$ нг/мл. Дельта в средней концентрации составила $6,8 \pm 0,5$ нг/мл. Незначительная динамика роста 25-ОН-D в нашем исследовании говорит о недостаточности выбранной дозы витамина Д для женщины в период гестации.

Таким образом, мы показали, что применение витамина Д в дозировке 1200 МЕ в течение месяца лишь на $6,8 \pm 0,5$ нг/мл увеличивает концентрацию 25-ОН-D в сыворотке крови и 25 % беременных даже на фоне приема витамина Д имеют его дефицит. Кроме этого, исследование показало безопасность дозы 1200 МЕ холекальциферола и может быть рекомендовано для дополнительного приема во время беременности.

Литература

1. Bodnar L.M., Simhan H.N., Powers R.W., Frank M.P., Cooperstein E., et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates // J. Nutr. — 2007. — Vol. 137. — P. 447–452.
2. Handel A.E., Sandve G.K., Disanto G., Berlanga-Taylor A.J., Gallone G., et al. Vitamin D receptor ChIP-seq in primary CD4+ cells: relationship to serum 25-hydroxyvitamin D levels and autoimmune disease // BMC Med. — 2013. — Vol. 11. — P. 163.
3. Лесняк О.М., Беневолинская Л. И. «Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы» // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 5. — P. 14–18.
4. Dror D.K. Vitamin D. Status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes // Curr Opin Obstet Gynecol. — 2011. — Vol. 23. — P. 422–426.
5. Dror D.K., Allen L.H. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions // Nutr Rev. — 2010. — Vol. 68. — P. 465–477.
6. Bodnar L.M., Krohn M.A., Simhan H.N. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy // J. Nutr. — 2009. — Vol. 139. — P. 1157–1161.
7. Lucas R.M., Ponsonby A.L., Pasco J.A., Morley R. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status // Nutr. Rev. — 2008. — Vol. 66. — P. 710–720.

8. Barrett H., Mcelduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best Pract. Res. — Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 24. — P. 527–539.
9. Hensel K.J., Randis T.M., Gelber S.E., Ratner A.J. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204. — P. 41–49.
10. Holik M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 87, № 4. — P. 1080–1086.
11. Евстегнеева Л.П., Лесняк О.М. Показатели эффективности препаратов для лечения остеопороза: снижение относительного и абсолютного риска // *Научно-практическая ревматология.* — 2011. — № 1. — P. 62–65.
12. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция // *Российский медицинский журнал.* — 2009. № 7477.
13. Шилин Д.Е. Первичная профилактика преэклампсии кальцием и витамином D (с позиций акушерства, основанного на доказательствах) // *Гинекология.* — № 4. — 2011.
14. Судаков Д.С., Зазерская И.Е., Галкина О.В., Богданова Е.О., Бибкова О.С. Факторы риска нарушений костного обмена во время беременности // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2011. — Т. LX, вып. 1. — С. 66–75.
15. Vargas Zapata C. L., Donangelo C. M., Woodhouse L.R. et al. Calcium homeostasis during pregnancy and lactation in Brazilian women with low calcium intakes: a longitudinal study // *Am. J. Clinical Nutrition.* — 2004. — Vol. 80, № 2. — P. 417–422.
16. Kovac, C.S., Fuleihan G. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation // *Endocrinol. Metab. Clin.* — 2006. — Vol. 35. — P. 21–51.
17. Ott S.M. Reproductive Hormones and Skeletal Health in Young Women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93, № 4. — P. 1175–1177.
18. Holik M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 357, № 3. — P. 266–81.
19. Viganò P., Lattuada D., Mangioni S., et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system // *Journal of Molecular Endocrinology.* — 2006. — Vol. 36, № 3. — P. 415–424.
20. Evans K.N., Nguyen L., Chan J., Bulmer J.N. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells // *Biol. Reprod.* — 2006. — Vol. 75, № 6. — P. 816–822.
21. De-Regil L.M., Palacios C., Ansary A., Kulier R., Peña-Rosas J.P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 15, № 2. — P. 873.
22. Wagner C.L., Greer F.R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents *Pediatrics.* American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding // *American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition.* — 2008. — Vol. 5, № 122. — P. 1142–52.
23. Andersen L., Abrahamsen B., Dalgård C., Kyhl H., Beck-Nielsen S., Frost-Nielsen M., et al. Parity and tanned white skin as novel predictors of vitamin D status in early pregnancy: A population-based cohort study // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2013.
24. Chan, Ka Ian Maternal Vitamin D Status Related to Triacylglycerol in Early Pregnancy and Subsequent Risk for Adverse Pregnancy Outcomes // *University of Kansas.* — 2011.

ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ С КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА ПРИ НОРМАЛЬНОМ УРОВНЕ ВИТАМИНА Д

Л.В. Кузнецова, Е.А. Павловская, Д.Б. Сейидиева, Н.А. Куницкая, И.Е. Зазерская

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Кузнецова Любовь Владимировна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Павловская Евгения Александровна* — научный сотрудник научно-исследовательской группы функциональных и лучевых методов исследования в перинатологии научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Сейидиева Джамала Бердымухаммедовна* — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Куницкая Наталья Александровна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ассистент кафедры ревматологии Северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; *Зазерская Ирина Евгеньевна* — доктор медицинских наук, заместитель директора научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии по научной работе, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: krivo73@mail.ru (Кузнецова Л.В.).

Резюме

В статье рассмотрена оценка эффективности эстроген-гестагенной терапии в лечении суставного синдрома у женщин в климактерическом периоде. Данные нашего исследования свидетельствуют об отсутствии негативного влияния эстроген-гестагенных препаратов на клинические проявления постменопаузального остеоартроза. Сделан вывод о целесообразности раннего назначения эстроген-гестагенной терапии пациентам с климактерическим синдромом с целью профилактики клинических проявлений суставного синдрома.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, заместительная гормональная терапия, остеоартроз.

THE USE OF ESTROGEN-PROGESTIN THERAPY IN WOMEN IN MENOPAUSE WITH SYMPTOMATIC ARTICULAR SYNDROME AT NORMAL LEVELS OF VITAMIN D

L.V. Kuznetsova, E.A. Pavlovskaya, D.B. Seyidieva, N.A. Kunitskaya, I.E. Zazerskaya

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: krivo73@mail.ru (Lubov V. Kuznetsova — PhD., senior researcher, research laboratory of reproduction and women's institute of perinatology and pediatrics).

Abstract

In the paper the evaluation of the effectiveness of estrogen-progestin therapy in the treatment of articular syndrome in women in menopause. The findings of our study suggest that there is no negative impact of estrogen-progestin preparations on the clinical manifestations of postmenopausal osteoarthritis. The conclusion about whether early administration of estrogen-progestin therapy for patients with climacteric syndrome for the prevention of clinical signs of joint syndrome.

Key words: postmenopausal osteoporosis, hormone replacement therapy, osteoarthritis.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 10.06.13.

Введение

Суставные боли являются одной из самых распространенных жалоб, предъявляемых женщинами в структуре климактерического синдрома. Суставные боли в литературных источниках именуются как «летучие боли в суставах», «боли в крупных суставах», «боли при ходьбе и физической нагрузке», «боли и ограничение движения в суставе». Этиопатогенез суставного синдрома в климактерическом периоде в настоящее время не установлен, однако роль эстрогенов обсуждается многими авторами [3, 4, 12]. Ряд исследователей расценивают жалобы на боли в суставах в данном возрасте как проявления остеоартроза [2, 14, 19]. Еще в 1925 году Cecil и Archer в исследовании на 50 женщинах отметили довольно тесную связь между остеоартрозом и менопаузой.

Остеоартроз — самое частое заболевание суставов, которым страдают не менее 20 % населения земного шара. Заболевание обычно начинается в возрасте старше 40 лет и, поражая лиц трудоспособного возраста, может приводить к снижению их трудоспособности и инвалидизации. Рентгенологические признаки остеоартроза встречаются у 50 % людей в возрасте 55 лет и у 80 % — старше 75 лет. По данным Felson D.T. и Nevitt M.C. (1998 г.) частота возникновения остеоартроза у женщин в возрасте около 50 лет значительно выше, чем у мужчин того же возраста. Концентрация эстрадиола у женщин снижается еще до наступления менопаузы и тем более в менопаузе ниже, чем у менструирующих женщин. То, что дефицит эстрогенов может быть значимой причиной в развитии остеоартроза, было неоднократно подтверждено в опытах на животных [8, 10, 18]. Так, при аутопсии хряща коленных суставов овец, подвергшихся овариэктомии, по сравнению с не оперированными животными были выявлены дегенеративные изменения, характерные для остеоартроза [24]. Поэтому вопрос о назначении эстроген-гестагенной терапии для лечения суставного синдрома у женщин в перименопаузальном периоде является актуальным.

Витамин D обладает полипотентным действием: кальциотропная и антипролиферативная актив-

ность, модуляция апоптоза и дифференцированный эффект в клеточном цикле, иммуностимулирующая активность (регуляция ауто- и врожденного иммунитета), психонейротропная активность, регуляция продукции и эффектов инсулина. Поскольку витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма, его хронический недостаток вызывает вторичный гиперпаратироз и, как следствие, активацию костного метаболизма и быструю потерю костной массы. С увеличением возраста отмечается снижение уровня вырабатываемого в почках активного метаболита витамина D 1,25 (ОН)D в сыворотке крови, обусловленное снижением функции почек, сокращением времени пребывания на солнце и уменьшением способности кожи к выработке витамина D, что способствует широкой распространенности дефицита витамина D среди пожилых людей. При определении 25-гидроксикальциферола (25 — (ОН)D в сыворотке крови уровень ниже 20 нг/мл (50 нмоль/л) является дефицитом, уровень 21–32 нг/мл (50–72,5 нмоль/л) — недостаточностью, что требует дополнительного назначения витамина D. Диапазон рекомендуемых в литературе доз витамина D колеблется от 400 до 10000 МЕ, поэтому в тех случаях, когда имеется вероятность развития дефицита витамина D (пациенты, ведущие малоподвижный образ жизни или не выходящие из дома) или дефицит витамина D подтвержден, рекомендуемая для приема доза витамина D должна составлять 800–2000 МЕ в день в зависимости от массы тела (Practical guidelines for supplementation of vitamin D, 2012).

Целью данного исследования стала оценка эффективности эстроген-гестагенной терапии в лечении суставного синдрома у женщин в климактерическом периоде.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе Центральной поликлиники ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ с апреля 2009 года по февраль 2011 года.

Данная работа представляла собой рандомизированное исследование групп пациенток. Группу исследования составили 40 женщин перименопаузального возраста (средний возраст обследованных составил $55,1 \pm 0,3$ года, длительность эстрогендефицитного состояния — $5,3 \pm 0,4$ года, уровень витамина Д в сыворотке крови $34,4 \pm 0,2$ нг/мл), имевших на момент включения в исследование жалобы на боли механического характера в коленных и/или тазобедренных суставах и подтверждение остеоартроза рентгенологическими и ультразвуковыми методами. У 83 % пациенток выявлена остеопения (Т-критерий в зоне L1-L4 составил $-1,64 \pm 0,3$ SD), у 17 % — остеопороз (Т-критерий в зоне L1-L4 составил $-2,57 \pm 0,2$ SD). Критериями включения пациенток в исследование явились: наличие постменопаузы длительностью до 10 лет, наличие суставного синдрома, типичного для остеоартроза, подтверждение остеоартроза рентгенологическими и ультразвуковыми методами, наличие остеопении или остеопороза по данным остеоденситометрии и согласие пациентки на проведение обследования. Критериями исключения из исследования явились следующие причины: воспалительные заболевания суставов или системные заболевания соединительной ткани, соматические заболевания, которые могут быть причиной вторичного остеопороза, применение препаратов глюкокортикоидов и других препаратов, влияющих на минеральный и костный обмен, заболевания, являющиеся противопоказанием к заместительной гормональной терапии.

Характеристика групп больных представлена в таблице 1

Пациентки рандомизировались на 2 группы в зависимости от вида назначаемой терапии: группа I — с наличием климактерического синдрома с симптомами остеоартроза получали препараты заместительной гормональной терапии в стандартных дозах, группа II — с наличием климактерического синдрома с симптомами остеоартроза получали препараты заместительной гормональной терапии в

стандартных дозах, а также селективные по ЦОГ-2 нестероидные противовоспалительные препараты. Больным дважды с интервалом в 6 месяцев выполнялись ультрасонография коленных суставов, рентгенография коленных суставов, остеоденситометрия, исследование маркеров деструкции костной ткани и маркеров костеобразования. Проводилось анкетирование пациенток с оценкой выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, функционального состояния суставов по индексу Лейкена. Боли в костях в той или иной степени отметили все женщины. Так, боль в спине при движении отметили от 11,2 % до 19,2 % женщин, боль время от времени — от 19,2 % до 20,8 % женщин, боль в покое — от 2,8 % до 7,8 % женщин, ощущение «ломоты в костях» — от 32,0 % до 50,4 % женщин (таблица 2).

Проводился осмотр с выявлением ограничения подвижности в суставах, оценкой суставного индекса. Также проводилась оценка факторов риска развития остеоартроза у женщин посредством анкетирования. Определялась выраженность климактерических проявлений и их динамика в процессе лечения (ММИ Куппермана).

Результаты

В результате проводимой терапии у женщин постменопаузального возраста было выявлено уменьшение климактерических симптомов на фоне ЗГТ у всех пациенток, получавших ее в течение первых 6 месяцев лечения. Прежде всего, этот факт касается нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов. Жалобы на обменно-эндокринные проявления климактерического синдрома сохранялись у 2 (13 %) I группы и у 3 (17,6 %) женщин II группы при использовании стандартных доз эстроген-гестагенных препаратов даже после 6 месяцев лечения. Динамика индекса ММИ Куппермана отражена в таблицах 3 и 4.

В результате медикаментозной терапии проводимой в ходе исследования были получены результаты, свидетельствующие об эффектив-

Таблица 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Показатели	Группа I (n = 22)	Группа II (n = 18)
Возраст на момент включения в исследование, годы	$53,1 \pm 0,8$	$53,9 \pm 0,8$
Возраст менопаузы, годы	$50,7 \pm 0,6$	$49,2 \pm 0,7$
Длительность постменопаузального периода, годы	$3,9 \pm 0,4$	$4,7 \pm 0,6$
ИМТ, кг/м ²	$26,0 \pm 1,2$	$25,0 \pm 3,8$
МПК в зоне L1-L4, Т-критерий, SD	$-2,12 \pm 0,12$	$-1,94 \pm 0,74$

Таблица 2

**ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ОБСЛЕДОВАННЫХ ЖЕНЩИН
ПО СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В КОСТЯХ**

Показатели	Группа I (n = 22)	Группа II (n = 18)
Болевой синдром в костях, баллы	0,41 ± 0,05	0,48±0,06
Боль в спине при движении, чел / %	6 27,3 ± 6,9 %	9 50,0 ± 6,6 %
Боль в спине в покое, чел / %	0	1 3,6±3,5 %
Боль в спине время от времени, чел / %	6 27,3 ± 6,9 %	8 44,4±8,2 %
«Ломота» в костях, чел / %	10 45,5 ± 8,2 %	17 94,4 ± 9,1 %

Таблица 3

ДИНАМИКА ММИ КУППЕРМАНА

Симптомокомплексы у женщин I группы в перименопаузальном периоде (n = 22)	Баллы		
	До лечения	В процессе лечения	
		6 месяцев	12 месяцев
Нейровегетативный	14,0 ± 2,1	3,0 ± 1,4**	0**
Психоэмоциональный	9,0 ± 1,2	4,5 ± 1,1*	0**
Обменно-эндокринный	11,0 ± 2,7	7,5 ± 1,9	7,0 ± 1,4
Всего	11,3 ± 2,8	5,0 ± 1,4*	2,3 ± 0,8*

Примечание:* — достоверность различий по сравнению с показателями до начала лечения (p<0,05);
** — p<0,01.

Таблица 4

ДИНАМИКА ММИ КУППЕРМАНА

Симптомокомплексы у женщин II группы в перименопаузальном периоде (n = 18)	Баллы		
	До лечения	В процессе лечения	
		6 месяцев	12 месяцев
Нейровегетативный	16,9 ± 2,1	4,2 ± 1,7**	0**
Психоэмоциональный	5,6 ± 1,6	2,1 ± 1,0*	0**
Обменно-эндокринный	15,0 ± 2,4	8,4 ± 1,2	7,1 ± 1,3
Всего	12,5 ± 1,8	4,8 ± 1,4*	2,4 ± 0,8*

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с показателями до начала лечения (p<0,05);
** — p<0,01.

Таблица 5

**ДИНАМИКА ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СУСТАВОВ
ПО ИНДЕКСУ ЛЕЙКЕНА НА ФОНЕ ЗГТ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Показатели	Группа I (n = 22)		Группа II (n = 18)	
	До лечения	Через 6 месяцев терапии	До лечения	Через 6 месяцев терапии
Болевой синдром в костях, баллы	0,41 ± 0,05	0,31 ± 0,07	0,48 ± 0,06	0,32 ± 0,02
Боль в спине при движении, чел / %	6 27,3 ± 6,9 %	2 27,3 ± 6,9 %	9 50,0 ± 6,6 %	3 16,7 ± 5,1 %
Боль в спине в покое, чел / %	0	0	1 3,6 ± 3,5 %	0
Боль в спине время от времени, чел / %	6 27,3 ± 6,9 %	2 9,1 ± 1,3 %	8 44,4 ± 8,2 %	2 11,1 ± 1,9 %
«Ломота» в костях, чел / %	10 45,5 ± 8,2 %	4 27,3 ± 6,9 %	17 94,4 ± 9,1 %	4 22,2 ± 3,1 %
Чувство скованности в суставах, чел / %	6 27,3 ± 6,9 %	2 9,1 ± 0,9 %	8 44,4 ± 5,9 %	3 16,7 ± 3,4 %
Ограничение подвижности в суставах, чел / %	6 27,3 ± 6,9 %	2 9,1 ± 1,1 %	9 50,0 ± 3,3 %	3 16,7 ± 3,2 %

ности заместительной гормональной терапии у женщин в перименопаузе с суставным синдромом. На протяжении терапии полного исчезновения болевых симптомов никто из больных не отметил. Однако уже через 6 месяцев терапии 13 женщин (33,8 ± 0,6 %) указали на уменьшение интенсивности болевых ощущений. Через 12 месяцев боль в спине при движении сохранилась лишь у 5 женщин

(26,3 ± 0,4 %), боль в спине время от времени — у 3 женщин (15,8 ± 0,4 %), на «ломоту в костях» жаловались 6 (31,6 ± 0,8 %) женщин. Боль в спине в состоянии покоя не отметил никто из наблюдаемых женщин. При анкетировании пациенток с оценкой выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, функционального состояния суставов по индексу Лейкена после терапии было

Таблица 6

**ДАННЫЕ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ НА ФОНЕ ЗГТ
В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Показатели	Норма	До лечения	Через 6 месяцев терапии
Мягкие ткани сустава	Отсутствие отека	Незначительный отек	Отсутствие отека
Гиалиновый хрящ	Толщина 3–4 мм, равномерен по толщине, однородный по эхоструктуре, с ровной, четкой поверхностью	Неравномерное уменьшение толщины до 2 мм	Толщина 3–4 мм
Синовиальная оболочка	Не визуализируется	Очаговое утолщение до 1 мм	Не визуализируется
Суставные сумки и завороты	Гипоэхогенное образование с наличием складок и разветвлений, без выпота	—	—
Суставная полость	Выпот не определяется	—	—
Суставные поверхности	Контуры четкие, ровные. Деформации нет	Незначительная деформация	Незначительная деформация
Краевые костные остеофиты	Отсутствуют	Единичные остеофиты	Единичные остеофиты

Таблица 7

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ НА ФОНЕ ЗГТ В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Показатели	Норма	До лечения	Через 6 месяцев терапии
ФСГ, МЕ/л	31–130	106,4 ± 8,4	42,6 ± 3,4**
Эстрадиол, пмоль/л	8,6–42,0	63,4 ± 6,5	393,1 ± 7,1**
Паратгормон, нг/мл	15,0–65,0	59,0 ± 6,4	57,6 ± 5,7
СРБ, мг/л	< 5	4,7 ± 0,6	3,1 ± 0,5

отмечено уменьшение или исчезновение болевого синдрома, исчезновение чувства скованности в суставах, уменьшение ограничения подвижности в суставах (таблица 5).

Также были получены данные о замедлении прогрессирования остеоартроза в коленных суставах у женщин в перименопаузе, получающих ЗГТ (группа 1) на основании ультрасонографии коленных суставов (таблица 6).

В отношении тазобедренных суставов таких данных получено не было. Анализ результатов уровня СРБ у пациенток 1 группы на фоне проводимой эстроген-гестагеновой терапии выявил только лишь тенденцию в его снижению (таблица 7).

Таким образом, назначение заместительной гормональной терапии пациенткам в постменопаузе с проявлениями климактерического синдрома, в частности с суставным синдромом, приводит к значительному улучшению их качества жизни, как за счет уменьшения болевого синдрома, нормализации массы тела, так и за счет улучшения психоэмоционального статуса пациенток, а также является основным методом профилактики не только остеопороза, но и остеоартроза.

Обсуждение результатов

Эффективность ЗГТ для уменьшения и облегчения основного симптома — приливов и потливости составляет 90 % [14, 23]. В нашем исследовании эта эффективность оказалась выше среднестатистической вероятно за счет небольшого числа женщин с тяжелой степенью климактерического синдрома. Поэтому ЗГТ остается «золотым стандартом» для лечения приливов жара. Другие симптомы дефицита эстрогенов — вагинальная атрофия, диспареуния, цисталгия — также являются показаниями для системной ЗГТ [15, 16].

В ряде исследований было доказано, что чувствительность синовиоцитов, хондроцитов, фибробластов, клеток синовиального эпителия и стенок сосудов к эстрогенам обусловлена наличием специфических рецепторов ERα и ERβ [1, 4]. На хондроцитах больного остеоартрозом коленных

и тазобедренных суставов экспрессируются оба рецептора к эстрогену, а преобладание экспрессии ERβ над ERα, по результатам нескольких исследований, ассоциировано с остеоартрозом [10, 17, 19]. Нужно также отметить, что по данным литературы, действие эстрогенов на хондроциты было отмечено только у женщин [23].

Протективное действие эстрогенов на хрящ реализуется различными путями. Так, в ряде исследований показано противовоспалительное действие эстрогенов. В исследованиях Straub R.H. (2000г.), Afzal S. (2011) было выявлено, что эстрогены, действуя в хряще и синовии, снижают концентрацию провоспалительного цитокина ИЛ-6 в синовиальной жидкости. Кроме того, путем подавления матриксных металлопротеиназ (ММП-1) эстрогены защищают хрящ от дегенерации замедляя распад коллагена 2 типа [16]. С другой стороны как эстроген, так и прогестерон нарушают функцию фибробластоподобных синовиоцитов, тем самым, противодействуя эффекту матриксных металлопротеиназ [15].

Другой механизм действия эстрогенов на хрящевые структуры, согласно исследованию Richmond R. (1998 г.), заключается в увеличении концентрации инсулиноподобного фактора роста (IGF) и связывающих его белков (IGFBPs). Белок IGFBP-2 способствуя запасанию IGF-1 и, усиливая продукцию протеогликанов, улучшает свойства хряща. Данный механизм проявляется в обезболивательном эффекте эстрогенов [25].

Эстрогены также оказывают позитивное влияние на ремоделирование субхондральной кости [5, 7, 26].

Среди литературных источников есть указания на избирательный эффект компонентов заместительной гормональной терапии — эстрадиола и прогестерона. Так, Dominic J.Cirillo (2006) не зарегистрировал самостоятельного положительного эффекта прогестерона на хрящ. Добавление прогестерона к эстрогенам не всегда усиливает положительное действие эстрогенов на хрящ. По-видимому, этот эффект зависит от типа прогесте-

нового компонента. Именно поэтому Ham K.D. et al., (2002) отметил, что добавление медроксипрогестерона к эстрадиолу уменьшает положительный эффект последнего.

Следует отметить, что снижение болевого синдрома при применении эстрогенов может быть достигнуто не только локальным, но и системным действием. Доказано, что применение эстрогенов улучшает психоэмоциональный статус женщины путем снижения тревоги, концентрации на болезненных ощущениях, изменения эмоциональной настроенности [1, 4, 11, 22]. Кроме того, при длительном наблюдении можно предполагать еще один дополнительный эффект эстрогенов — эстрогены позитивно влияют на углеводный обмен, препятствуя нарастанию инсулинорезистентности, что тормозит возрастное увеличение массы тела и абдоминальное ожирение, которые являются одними из основных факторов риска остеоартроза суставов нижних конечностей.

Полученные в опытах *in vitro* и на лабораторных животных данные о протективном влиянии эстрогенов на суставной хрящ послужили предпосылками для проведения большого количества клинических исследований. По данным обзора на основе метаанализа 1064 работ, выполненного исследователями из Нидерландов и опубликованном в журнале *Rheumatology* в феврале 2009 года, складывается представление в целом о позитивном действии эстрогенов на хрящ, оправдывающее их применение при остеоартрозе [11]. Однако единого мнения не получено. Исследований, обладающих высоким уровнем достоверности среди них немного (19), из них лишь одно рандомизированное и плацебо-контролируемое. Результаты этих исследований противоречивы, однако большинство авторов сходятся в том, эстрогены оказывают защитное действие на суставной хрящ, однако режимы заместительной гормональной терапии, дозы, пути введения, избирательное действие на суставы требует дальнейшего изучения.

Данные нашего исследования согласуются с данными литературных источников об отсутствии негативного влияния эстроген-гестагенных препаратов на клинические проявления постменопаузального остеоартроза. Позитивный эффект эстрогенов регистрируется на основании данных анкетирования пациенток с оценкой выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, функционального состояния суставов по индексу Лейкена и изменении параметров СРБ. Однако отсутствие данных по результатам рентге-

нографии коленных суставов требует дальнейшего длительного наблюдения на фоне продолжающегося применения эстроген-гестагенной терапии. На основании нашего исследования можем рекомендовать раннее назначение эстроген-гестагенной терапии пациентам с климактерическим синдромом с целью профилактики клинических проявлений суставного синдрома.

Литература

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз и остеопороз/руководство по остеопорозу — М.: Бином. — 2003.
2. Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Михайлов Е.Е., Смирнов А.В. Распространенность остеоартроза коленных суставов и суставов кистей среди лиц с различными показателями плотности костной массы: Тезисы Третьего Российского симпозиума по остеопорозу. — СПб. — 2000.
3. Насонов Е. Л. Остеопороз и остеоартроз: взаимоисключающие или взаимодополняющие болезни? // *Consilium medicum*. — 2000. — № 2(6).
4. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климатерию. — М.:МИА. — 2001.
5. Торонцова Н.В. Взаимосвязь остеопороза и остеоартроза // *Лечащий врач*. — 2006.
5. Afzal S., Khanam A. Serum estrogen and interleukin-6 levels in postmenopausal female osteoarthritis patients // *Pak. J. Pharm. Sci.* — 2011. — Vol. 24, № 2.
6. Breu A. et al. Estrogen reduces cellular aging in human mesenchymal stem cells and chondrocytes // *J. Orthop. Res.* — 2011. — Vol. 29, № 10.
7. Calvo E. et al. Osteoporosis increases the severity cartilage damage in experimental model of osteoarthritis in rabbits // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2007. — Vol. 15, № 1.
8. Cirillo D.J. et al. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Womens Health Initiative // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 54, № 10.
9. Dai G. et al. The relationship of the expression of estrogen receptor in cartilage cell and osteoarthritis induced by bilateral ovariectomy in guinea pig // *J. Huahong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* — 2005. — Vol. 25, № 6.
10. de Klerk B.M. et al. Limited evidence for a protective effects of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of the hip // *Rheumatology (Oxford)*. — 2009. — Vol. 48, № 2.
11. Felson D.T., Nevitt M.C. The effects of estrogen on osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 1998.
12. Ham K.D. et al. Effects of long-term estrogen replacement therapy on osteoarthritis severity in cynomolgus monkeys // *Arthritis. Rheum.* — 2002. — Vol. 46, № 7.
13. Hanna F.S. et al. Osteoarthritis and the postmenopausal woman // *Semin. Arthritis. Rheum.* — 2004. — Vol. 34, № 3.
13. Khalkhali-Ellis Z. et al. Estrogen and progesterone regulation of human fibroblast-like synoviocyte function in vitro: implications in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27, № 7.

14. *Lee Y.J. et al.* Effect of estrogen on expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1, MMP-3, and MMP-13 and tissue inhibitor of MMP-1 in osteoarthritis chondrocytes // *Rheumatol. Int.* — 2003. — Vol. 23, № 6.
15. *Magliano M.* Menopausal arthralgia: Fact or fiction // *Maturitas.* — 2010. — Vol. 67, № 1.
16. *Oestergaard S. et al.* Effects of ovariectomy and estrogen therapy on type II collagen degradation and structural integrity of articular cartilage in rats // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 54, № 8.
17. *Richette P. et al.* Estrogens, cartilage, and osteoarthritis // *Joint Bone Spine.* — 2003. — Vol. 70, № 4.
18. *Stevenson J.C.* A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal periods of life: impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement // *Maturitas.* — 2011. — Vol. 70, № 2.
19. *Straub R.H. et al.* Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: a population-based study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, № 3.
20. *Sturdee D.W., Pines A. et al.* IMS recommendations on postmenopausal HRT // *Climacteric.* — 2011.
21. *Tanko L.B. et al.* An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage // *Climacteric.* — 2008. — Vol. 11, № 1.
22. *Turner A.S.* Biochemical effects of estrogen on articular cartilage in ovariectomized sheep // *Osteoarthritis Cartilage.* — 1997. — Vol. 5, № 1.
23. *Von Muhlen D. et al.* Postmenopausal estrogen and increased risk of clinical osteoarthritis at the hip, hand, and knee in older women // *J. Womens Health Gend Based Med.* — 2002. — Vol. 11, № 6.
24. *Zhang Z.M., Li Z.C., Jiang L.S., Jiang S.D., Dai L.Y.* Micro-CT and mechanical evaluation of subchondral trabecular bone structure between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis // *Osteoporos Int.* — 2010. — Vol. 21, № 8.

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА Д ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Т.В. Новикова¹, Д.С. Судаков², Н.А. Осипова¹, М.А. Убелс¹, М.Л. Иванова¹, И.Е. Зазерская¹

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Новикова Татьяна Васильевна — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Судаков Дмитрий Сергеевич* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; *Осипова Наталья Анатольевна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Убелс Мария Александровна* — заведующая кабинетом денситометрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Иванова Мария Леонидовна* — врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Зазерская Ирина Евгеньевна* — доктор медицинских наук, зав. НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: tanyanovikova.85@mail.ru (Новикова Т.В.).

Резюме

Роды и послеродовой период относятся к факторам риска переломов у женщин репродуктивного возраста. При беременности появляются дополнительные приспособительные реакции в материнском организме, направленные на поддержание гомеостаза в условиях повышенной потребности в микроэлементах, одну из важных ролей играет плацента, которая посредством гормонов, факторов роста, цитокинов может влиять на изменения в абсорбции и экскреции минералов, костный обмен и синтез 1,25-(ОН)₂-D₃. На основании этих данных, обмен костной ткани при физиологической беременности и полноценном восполнении организма кальцием и витамином Д не должен создавать условия для снижения минеральной плотности костной ткани в послеродовом периоде. Однако, распространенность недостаточности и дефицита витамина Д в мире высока, а исследований, посвященных изучению насыщенности организма беременных витамином Д на территории России в настоящее время нет.

Ключевые слова: беременность, лактация, минеральная плотность костной ткани, остеопения, остеопороз.

IMPACT OF VITAMIN D LEVEL DURING PREGNANCY ON BONE MINERAL DENSITY IN POSTPARTUM PERIOD

T.V. Novikova¹, D.S. Sudakov², N.A. Osipova¹, M.A. Ubels¹, M.L. Ivanova¹, I.E. Zazerskaya¹

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: tanyanovikova.85@mail.ru (Tatiana V. Novikova — Researcher of Laboratory Reproduction and Women's Health Institute of Perinatology and Pediatrics).

Abstract

Delivery and the following postpartum period are the risk factors of fractures in women of reproductive age. During pregnancy there are more adaptive responses in the maternal organism, aiming to maintain homeostasis in conditions of increased demand of micronutrient. The most important role in this mechanism is played by placenta, which may influence changes in the absorption and excretion of mineral and bone metabolism synthesis of 1,25 — (OH) 2-D₃. Based on these data, the exchange of bone tissue in normal pregnancy and full replenishment of the body with calcium and vitamin D should not create conditions for the reduction of bone mineral density in the postpartum period. However, the prevalence of deficiency and vitamin D deficiency in the world is high and there is no available research studying the saturation of the body pregnant women with vitamin D in the Russia.

Key words: pregnancy, Vitamin D, lactation, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 10.06.13.

Целью настоящего исследования является оценка состояния минеральной плотности костной ткани (МПК) у родильниц в зависимости от насыщенности организма витамином Д.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе акушерско-физиологического отделения и центральной поликлиники ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова и СПбГМУ им. И.П. Павлова. Были обследованы и включены в исследование 86 женщины в раннем послеродовом периоде в возрасте от 25 до 35 лет, средний возраст пациенток составил 28,8 ± 3,5 лет. Критериями исключения из исследования явились: наличие вторичных причин остеопороза, применение препаратов глюкокортикостероидов и других препаратов, влияющих на минеральный и костный обмены.

Измерение МПК произведено всем пациенткам на 3–5 сутки послеродового периода методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) с помощью рентгеновского денситометра кости Lunar фирмы GE Medical Systems LUNAR (США). Для оценки степени снижения МПК применяли Z-критерий. Z-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста. Средний Z-критерий для любой возрастной группы равен 0. Z-критерий для женщин, МПК которых ниже среднего показателя для других лиц такого же возраста (остеопения), составляет — 1. При остеопорозе Z-критерий менее -2,5 [1–3].

Определение уровня 25-ОН-D₃ в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Immunodiagnostic Systems Ltd. (IDS) к автоматическому многоканальному фотометру ELx808 для микропланшетов (BioTek Instruments, США). За нормальный уровень насыщения организмом витамином Д принята концентрация 25-ОН-D в сыворотке крови 32–50 нг/мл. При его уровне от 20

до 32 нг/мл — недостаток. О выраженном дефиците витамина D можно говорить при уровне 25-ОН-D в сыворотке крови ниже 20 нг/мл [4].

Оценка паратгормона в сыворотке крови проводилась методом хемилюминисцентного иммуноанализа на анализаторе Architect2000 на базе ЦКДЛ ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. Оценка показателей минерального обмена (кальций, фосфор, магний) проводилась калориметрическим методом на анализаторе Architect 8000. В зависимости от насыщенности организма витамином Д родильницы подразделялись на 3 группы: I группу составили 32 родильницы с уровнем 25-ОН-D₃ в сыворотке менее 20 нг/мл (дефицит), II группу — 26 родильниц, имеющих 25-ОН-D₃ в сыворотке менее 30 нг/мл (недостаточность) — III группу 28 родильниц у которых содержание 25-ОН-D₃ оказалось больше 32 нг/мл (норма).

Результаты

В I группе средний возраст составил 26,0 ± 2,6 лет, во II группе 26,2 ± 0,6 года, в III группе 27,5 ± 2,4 лет. В анамнезе — в I группе нарушения менструального цикла у 3 (10,5 %), во II группе все пациентки имели своевременное менархе и регулярный менструальный цикл, в III — нарушения менструального цикла у 2 (7 %). Индекс массы тела (ИМТ) в I группе в среднем составил 22 ± 2,6 кг/м², во II группе 20 ± 2,7 кг/м², ИМТ в III группе — 21 ± 2,6 кг/м². В I группе беременность протекала физиологически у — 20 (62,5 %), во II группе у 20 (76 %), в III — у 24 (80,5 %). В I группе гестационный сахарный диабет выявлен у 4 (12,5 %) обследуемых, во II группе — у 4 (15 %), в III группе гестационный сахарный диабет у 2 (7 %) родильниц. В I группе преэклампсия легкой степени у 8 (25 %), во II группе преэклампсия легкой степени — у 8 (30 %), в III преэклампсия легкой степени — у 2 (7 %). В I группе трем женщинам предстояли вторые роды, двоим третьи. У 2 жен-

Таблица 1

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Показатели	Группа I (n = 32)	Группа II (n = 26)	Группа III (n = 28)
ПТГ пг/мл	35,41 ± 2,8	26,42 ± 3,4	24,39 ± 2,8
25ОН витамин Д нг/мл	15,0 ± 1,2	22 ± 2,5	40,5 ± 2,8
Общий кальций ммоль/л	2,43 ± 0,15	2,42 ± 0,2	2,32 ± 0,12
Фосфор неорганический ммоль/л	1,28 ± 0,06	1,30 ± 0,04	1,18 ± 0,02
Магний ммоль/л	0,87 ± 0,04	0,91 ± 0,06	1,3 ± 0,04

Таблица 2

УРОВНИ МПК В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Отделы скелета	Соответствие МПК			
	норме		остеопении	
Поясничный отдел позвоночника	МПК, г/см ²	Z-критерий, (SD)	МПК, г/см ²	Z-критерий, (SD)
1 группа (n = 32)	n = 15		n = 17	
	1,123 ± 0,02	-0,1 ± 0,6	0,869 ± 0,02	-1,4 ± 0,6
2 группа (n = 26)	n = 18		n = 8	
	1,234 ± 0,02	0,1 ± 0,4	1,124 ± 0,02	0,3 ± 0,5
3 группа (n = 28)	n = 12		n = 16	
	1,443 ± 0,02	-0,3 ± 0,4	1,014 ± 0,03	-1,2 ± 0,8
Дистальный отдел предплечья				
1 группа (n = 32)	n = 13		n = 19	
	0,544 ± 0,04	0,6 ± 0,4	0,484 ± 0,04	-1,4 ± 0,6
2 группа (n = 26)	n = 16		n = 10	
	0,56 ± 0,04	0,2 ± 0,4	0,46 ± 0,02	-1 ± 0,04
3 группа (n = 28)	n = 18		n = 10	
	0,656 ± 0,02	0,6 ± 0,4	0,556 ± 0,02	-1,1 ± 0,4
Проксимальный отдел бедра				
1 группа (n = 32)	n = 24		n = 8	
	0,968 ± 0,02	0,8 ± 0,6	0,97 ± 0,04	-1,6 ± 0,6
2 группа (n = 26)	n = 16		n = 10	
	0,938 ± 0,02	-0,7 ± 0,4	0,978 ± 0,04	-1,2 ± 0,4
3 группа (n = 28)	n = 20		n = 8	
	0,988 ± 0,02	0,8 ± 0,4	0,946 ± 0,03	-1 ± 0,5

щин в анамнезе были искусственные аборты, у 2 — неразвивающаяся беременность. Во II группе 4 женщинам предстояли вторые роды. У 2 женщин в анамнезе были искусственные аборты, у 1 — неразвивающиеся беременность. В III — 5 женщинам предстояли вторые роды, двоим третьи. У 4 женщин в анамнезе были искусственные аборты, у 3 — неразвивающаяся беременность. Таким образом, во всех группах встречаются другие менее значимые факторы остеопении примерно в одинаковом соотношении. Следует отметить, что частота преэкламп-

сии легкой степени чаще встречается в группе с дефицитом и недостаточностью витамина Д. Все беременные родоразрешены при доношенном сроке беременности.

В таблице 1 приведены результаты определения показателей минерального обмена, все показатели оказались в пределах нормы. В I группе содержание общего кальция — 2,43 ± 0,15 ммоль/л, во II — 2,42 ± 0,2 ммоль/л, в III — 2,32 ± 0,12 ммоль/л. В I группе фосфор — 1,28 ± 0,06 ммоль/л, во II группе — 1,30 ± 0,02 ммоль/л в III — 1,18 ± 0,02 ммоль/л.

В I группе содержание магния — $0,87 \pm 0,04$ ммоль/л, во II группе — $0,91 \pm 0,06$ ммоль/л, в III — $1,3 \pm 0,04$ ммоль/л.

Однако I и II группе, уровень кальция на верхней границе нормы по сравнению с группой с нормальным содержанием витамина Д. Достоверных отличий между содержанием фосфора и магния в группах не выявлено.

При оценки уровня ПТГ во всех группах — его содержание в пределах нормальных значений, однако следует отметить значительное повышение ПТГ в I группе — $35,41 \pm 2,8$ пг/мл по сравнению с III группой $24,39 \pm 2,8$ пг/мл и со II группой $26,42 \pm 3,4$ пг/мл. Полученные изменения косвенно свидетельствуют об усилении ремоделирования костной ткани в группе родильниц с дефицитом и недостаточностью витамина Д.

Выполнение ДЭРА выявило снижение МПК у 40(46 %) обследованных пациенток хотя бы в одном из отделов скелета: поясничном отделе позвоночника (L1-L4), проксимальном отделе бедренной кости или дистальном отделе лучевой кости предплечья, у 43 (50 %) случаях при дефиците и недостаточности витамина Д.

Частота встречаемости остеопении в разных отделах скелета у родильниц на 4–6 сутки послеродового периода и в группах сравнения представлена в таблице № 2. В I группе наблюдения остеопения в отделе лучевой кости предплечья встречается у 19 (59 %) (Z критерий от -1 до -2,4 SD) родильниц, в проксимальном отделе бедренной кости у 8 (25 %) (Z критерий от -1,7 до -2,3 SD), поясничном отделе позвоночника у 17 (53 %) (Z критерий от -1,2 до -2,2 SD). В II группе наблюдения остеопения в отделе лучевой кости предплечья встречается у 8 (30 %) родильниц (Z критерий от -1 до -1,5 SD), в проксимальном отделе бедренной кости у 10 (38 %) (Z критерий от -1,4 до -1,9 SD), поясничном отделе позвоночника у 10 (38 %) (Z критерий от -1,0 до -2,4 SD). В III группе наблюдения остеопения в отделе лучевой кости предплечья встречается у 10 (35 %) (Z критерий от -1,1 до -2,2 SD) родильниц, в проксимальном отделе бедренной кости у 5 (18 %) (Z-критерий от -1,2 до -2 SD), поясничном отделе позвоночника у 16 (57 %) (Z-критерий от -1,1 до -2,1 SD).

Таким образом, в группе I остеопения в дистальном отделе предплечья встречалась в 2 раза чаще ($p < 0,05$), чем в группе II и III. Частота остеопении в проксимальном отделе бедра и поясничном отделе позвоночника в группах родильниц была примерно одинаковой. Корреляционный анализ показал наличие прямой умеренной связи между уровнем 25-ОН-Д₃ и МПК дистального отдела предплечья ($p < 0,05$).

Обсуждения

В большинстве исследований показана высокая распространенность дефицита витамина Д во многих странах мира [1, 2, 4]. Дефицит витамина Д распространен у беременных женщин (5–50 %) и при грудном вскармливании (10–56 %), несмотря на широкое использование поливитаминов для беременных, так как они являются недостаточными для поддержания нормального уровня витамина [1, 5]. Так, по данным нашего исследования дефицит и недостаточность витамина Д выявлены у 67 % родильниц.

На основании анализа данных литературы, складывается представление о том, что беременность приводит к повышению вероятности развития остеопении у женщин репродуктивного возраста. Остается неясным, является ли физиологическая беременность фактором риска развития этого состояния, или оно связано с наличием осложнений в течение беременности, а возможно, первоначальными особенностями костного метаболизма у женщины молодого возраста. Дискутируется вопрос о влиянии количества потребляемого при беременности кальция и витамина Д на процессы костного обмена во время физиологической беременности. Поступающий с пищей кальций является самостоятельным фактором регуляции ремоделирования костной ткани. Во время беременности увеличивается потребность материнского организма в этом микроэлементе [1, 6, 4]. Мобилизация кальция из костной ткани при недостаточном его поступлении в организм при беременности может приводить к снижению МПК и увеличивать риск переломов. Причем такие изменения наиболее характерны для первой беременности [7]. По данным литературы, частота таких катастрофических событий не велика. Значительное снижение МПК, приводящее к переломам во время беременности относится к категории идиопатического остеопороза. Авторы связывают их развитие с генетическими нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и ремоделирования костной ткани [1, 8]. Интерес к развитию остеопении при беременности вызван еще и тем, что в данной ситуации потеря костной ткани не вызвано эстрогендефицитным состоянием, как при постменопаузальном остеопорозе [5].

По результатам исследований С.Е. Fiore, Р. Pennisi и соавт., 2003 г. [7] в которых определение МПК проводилось до наступления беременности и после родоразрешения, отмечалось снижение костной массы в 33 % случаев, однако уровень витамина Д при этом не оценивался. По данным Судакова Д.С., Зазерской И.Е. остеопения в послеродовом периоде

встречается у 40 % родильниц при нормальном уровне витамина Д, но при наличии других менее значимых факторов риска [7, 8].

По данным настоящего исследования частота встречаемости остеопении в послеродовом периоде у 46 % родильниц, что согласуется с данными большинства зарубежных и отечественных авторов [6, 7]. Снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости у беременных, по мнению ряда авторов, связано с влиянием местных факторов [9].

Так физиологические изменения, происходящие во время беременности при недостаточном потреблении кальция и витамина Д, могут привести к развитию остеопении. В отличие от постменопаузального остеопороза при беременности не наблюдается признаков потери коллагенового матрикса костной ткани, МПК снижается в основном за счет минерального компонента. Эти изменения могут в последующем усугубляться при лактации, когда уровень эстрогенов, защищающих костную ткань при беременности, снижается, а пролактин остается повышенным и способствует дальнейшей потере МПК [2, 5].

Таким образом, до настоящего времени нет четкого представления о закономерном снижении плотности костной ткани на протяжении беременности и частоте встречаемости остеопенического синдрома в послеродовом периоде и роли дефицита витамина Д, хотя дефицит и недостаточность витамина Д носит распространенный характер. По нашим данным получена прямая связь между содержанием витамина Д и уровнем МПК, в наибольшей степени потери МПК при дефиците и недостаточности витамина Д выражены в дистальном отделе предплечья. Таким образом, проведенное исследование показало, снижение МПК носит системный характер, в наибольшей степени страдает предплечье и поясничный отдел позвоночника. С целью профилактики снижения МПК и переломов в послеродовом периоде рекомендуем определение уровня 25-ОН-Д₃ у родильниц. При выявлении его снижения показано применение препаратов кальция и витамина Д. Вопрос об оптимальных дозах витамина Д требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 272 с.
2. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии — СПб.: ЭЛБИ, 2006. — 240 с.
3. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Чурсина Р.К. и др. Структура и характер распределения МПКТ у здоровых

женщин репродуктивного возраста, проживающих в Санкт-Петербурге // Остеопороз и остеопатии. — 2003. — № 1. — С. 2–7.

4. The North American Menopause Society (NAMS). Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010 Lactation and bone turnover: a conundrum of marked bone loss in the setting of coupled bone turnover // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95, № 4. — P. 1767–1776.

5. Sioka C; Bougias C; Papadopoulos A. Fotopoulos ALactation and bone turnover: a conundrum of marked bone loss in the setting of coupled bone turnover // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — Vol. 95, № 4. — P. 1767–1776.

6. Nihon Koshu Eisei Zasshi. The effects of dietary calcium and protein intake on changes in bone mineral density during early and late stages of pregnancy. — 2010. — Vol. 57, № 10. — P. 871–880.

7. Судаков Д.С. и др. Факторы риска нарушений костного обмена во время беременности // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011.

8. Karlsson M.K., Ahlborg H.G., Karlsson C. Maternity and bone mineral density // Acta Orthopédica — 2005 — Vol. 76 — № 1 — P. 2–13.

9. Kovac C.S. Kronenberg H.M. Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy, Puerperium and Lactation // Endocrin. Rev. — 1997. — Vol. 18, № 6. — P. 832–872.

РОЛЬ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D В РАЗВИТИИ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Е.Н. Беляева¹, Т.В. Новикова¹, И.Е. Зазерская¹, Л.И. Вассерман²

¹ *ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

² *Санкт-Петербургский Научно-исследовательский Психоневрологический Институт
им. В.М. Бехтерева Минздравсоцразвития РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Беляева Екатерина Николаевна — клинический психолог, научный сотрудник НИЛ репродуктивных технологий Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Новикова Татьяна Васильевна — научный сотрудник НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Зазерская Ирина Евгеньевна — доктор медицинских наук, заместитель директора Института перинатологии и педиатрии по научной работе, заведующая НИЛ репродукции и здоровья женщины ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Вассерман Людвиг Иосифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии факультета психологии СПбГУ, главный научный сотрудник лаборатории клинической психологии психоневрологического института им. В.М. Бехтерева.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. +7 921 376–52–56. E-mail: eksaveta@yandex.ru (Беляева Е.Н.).

Резюме

В обзоре литературы представлены современные данные относительно взаимосвязи недостаточности витамина D и рядом аффективных расстройств (большое депрессивное расстройство и депрессия в послеродовом периоде). Обсуждаются известные механизмы влияния недостаточности витамина D на развитие аффективных расстройств, а также их профилактику и возможности комплексного лечения. Во многих зарубежных исследованиях показано, что пациенты с депрессивными расстройствами имеют дефицит витамина D. Низкая концентрация витамина D может быть одним из важных предикторов, способствующих возникновению депрессивных расстройств, в том числе депрессии в послеродовом периоде. Однако исследования, в которых проводилось изучение терапевтического эффекта витамина D на депрессивное расстройство или его профилактику с применением низких доз витамина D (400 МЕ) не показали положительных результатов. Проблема взаимосвязи витамина D и его роли в формировании расстройств депрессивного спектра требует комплексного изучения с применением структурно-функциональных исследований мозга, инструментальных исследований с методами нейровизуализации, специальных исследований нейротрансмиттеров на современной основе, лабораторных исследований, а также проведение серии исследований с назначением более высоких доз витамина D.

Ключевые слова: аффективные расстройства, депрессия, послеродовая депрессия, витамин D.

THE ROLE OF VITAMIN D DEFICIENCY IN DEVELOPMENT AFFECTIVE DISORDERS

E.N. Belyaeva¹, T.V. Novikova¹, I.E. Zazerskaya¹, L.I. Wasserman²

¹ *Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia*

² *Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Saint-Petersburg, Russia*

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: eksaveta@yandex.ru (Ekaterina N. Belyaeva — researcher research laboratory of Reproductive technologies of Institute perinatology and pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

In the review presented recent data on the relationship of vitamin D and a number of mood disorders (major depressive disorder, and depression in the postpartum period). We discuss the known mechanisms of action of vitamin D in the development of mood disorders and their prevention and complex treatment. Many foreign studies have shown that patients with depressive disorders have a deficiency of vitamin D. Low concentrations of vitamin D may be an important predictor variables contributing to the development of depressive disorders, including major depressive disorders in the postpartum period. However, the studies, which was conducted in the study of therapeutic effect of vitamin D on the depressive disorder or prevention with the use of low doses of vitamin D (400 IU) did not show positive results. The problem of the relationship of vitamin D and its role in development the spectrum of depressive disorders require a comprehensive study based on the structural and functional studies of the brain, instrumental methods of neuroimaging studies, special studies of neurotransmitters on a modern basis, laboratory studies, as well as a series of studies using higher doses of vitamin D.

Key words: affective disorder, depression, postpartum depression, vitamin D.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 12.06.13.

Депрессия — общемедицинская проблема, вокруг которой сосредоточено большое количество современных исследований. В зарубежной литературе уже в течение 40 лет обсуждаются проблемы относительно взаимосвязи недостаточности витамина D и рядом аффективных расстройств (большое депрессивное расстройство, сезонные аффективные расстройства, послеродовая депрессия, предменструальный синдром).

Депрессия является одним из наиболее частых психопатологических расстройств аффективного спектра. Эпидемиологические показатели свидетельствуют о первостепенной важности проблемы — достоверно установлено, что заболеваемость депрессиями среди взрослого населения на сегодняшний день составляет от 3 до 7 % [1, 2].

В современной классификации (МКБ-10) [3] к диагностическим критериями депрессивного эпизода в список основных симптомов входит: снижение настроения, продолжающееся не менее 2 недель; отчетливое снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно связанной с положительными эмоциями; снижение энергии и повышенная утомляемость. А также указан список дополнительных симптомов: сниженная способность к концентрации внимания; снижение самооценки и чувство неуверенности в себе; идеи виновности и унижения (даже при легких депрессиях); мрачное и пессимистическое видение будущего; идеи или действия, касающиеся самоповреждения или самоубийства; нарушенный сон; нарушенный аппетит. Также принято дифференцировать депрессии по степени тяжести: легкие (субдепрессии), средней

тяжести (умеренные) и тяжелые. Депрессивное расстройство нередко сочетается с тревожными и астеническими проявлениями в эмоциональной сфере [1, 2, 4].

Беременность, роды, послеродовой период являются особой «нагрузкой» на женский организм, в некоторых случаях гестационный процесс может привести к психической патологии [1, 5–7]. Клинически значимые психические нарушения во время беременности и в первые несколько лет после родов — важная проблема здравоохранения, т.к. они развиваются у 15–25 % женщин [7]. Наиболее часто встречающимся расстройством аффективной сферы у женщин в послеродовом периоде является депрессия. Распространённость депрессии в послеродовой период выше, чем средние показатели заболеваемости депрессией в женской популяции за аналогичный период времени [8]. Проведённые эпидемиологические исследования выявили, что 10–13 % женщин после родов страдают депрессивным расстройством [8, 9].

В МКБ-10 (1994) [3] послеродовое депрессивное расстройство рассматривается в разделе F-53 (психотические и поведенческие расстройства, связанные с послеродовым периодом и не классифицируемые в других разделах). Симптомы послеродовой депрессии соответствуют диагностическим критериям большого депрессивного эпизода [1–4, 9]. Депрессивное расстройство может возникнуть как в первые недели после родов, так и в течение последующего за родоразрешением года. [1, 4, 9]. Исследование этиологии и патогенеза депрессивных состояний в послеродовом периоде не дают

однозначного ответа на этот вопрос. Весьма вероятно, что в инициации послеродовой депрессии участвует комплекс биологических, психологических и социальных факторов [10–12].

Результаты многочисленных мультидисциплинарных исследований в области нейронаук указывают на то, что в основе эндогенных психических расстройств лежат нарушения метаболизма нейротрансмиттеров [1, 13–15]. Многообразие клинических проявлений депрессивных расстройств, множественность молекулярных механизмов действия антидепрессантов разных групп свидетельствуют об участии в патогенезе депрессий взаимосвязанных нарушений ряда нейрохимических систем. В настоящее время считается наиболее обоснованным, что ключевые патогенетические механизмы депрессии связаны с функциональным дефицитом серотонинергической системы и со сложной дисрегуляцией норадренергической системы [1, 13–15]. Кроме того, обе эти системы тесно взаимодействуют с дофаминергической, холинергической, глутаматергической и ГАМКергической системами [1, 15].

Витамин D способен влиять на работу многих систем и органов в организме человека. В настоящее время имеется достаточное количество доказательств того, что он также имеет важную роль в работе нервной системы человека. По современной функциональной классификации витаминов, разработанной Б.В. Спиричевым (2004) [16] витамин D относится к гормонам, производным холестерина.

Под названием витамин D объединяют несколько метаболитов. Холекальциферол (D_3) синтезируется под воздействием ультрафиолетовых лучей в коже и в незначительном количестве поступает в организм человека с пищей. Эргокальциферол (D_2) может поступать только с пищей. Солнечный свет — наиболее важный источник для синтеза витамина D, так как только небольшое количество продуктов (яичный желток, масло, молоко, рыбий жир, печень животных, грибы) содержит значительное количество витамина. В печени образуется $25(OH)D_3$ и в комплексе с витамин-D-связывающим белком поступает в кровь и переносится к почкам. В клетках проксимальных извитых канальцев почек $25(OH)D_3$ подвергается 1-гидроксилированию или 24-гидроксилированию. В результате образуется гормонально-активная форма витамина D — $1,25(OH)_2D_3$ (кальцитриол) либо гормонально-неактивная форма — $24,25(OH)_2D_3$ (24, 25-дигидроксивитамин D_3). Обе реакции катализируются митохондриальным ферментом 1α -гидроксилазой. $1,25-(OH)_2-D_3$ ($1,25-$

дигидроксивитамин D_3 , кальцитриол) образуется из холекальциферола (витамина D_3) или эргокальциферола (витамина D_2). $25(OH)D_3$ — это основной циркулирующий метаболит холекальциферола и эргокальциферола, поэтому по его концентрации в сыворотке крови можно судить о содержании в организме всех форм витамина D. Механизм действия витамина D_3 подобен всем стероидным гормонам. Он свободно проходит в цитоплазму клетки, где встречается со своим рецептором и вместе с ним поступает в ядро. В ядре витамин D_3 активирует гены, кодирующие его эффекты, и т-РНК переносит информацию в рибосомы клеток, зависимых от витамина D_3 тканей и органов [17, 18].

Работы W.E. Stumpf с соавт. (1987) [19] были одними из первых по изучению роли витамина D в работе мозговых структур, принимающих участие в формировании эмоциональных реакций и эмоционально опосредованного поведения. Проведено исследование с использованием радиоактивно меченого $1,25(OH)_2D$ и авторадииграфии. В результате данного исследования были обнаружены рецепторы витамина D (VDR) в нескольких областях головного мозга (некоторых зонах коры, гипоталамусе, миндалинах, гиппокампе) [19–21]. Позже с помощью нескольких исследований было показано, что рецепторы витамина D присутствуют в областях головного мозга, которые ответственны за возникновение расстройств депрессивного регистра, включая орбито-фронтальную кору, медиальную и переднюю часть поясной извилины, префронтальные отделы, гиппокамп, миндалевидное тело, для работы клеток этих мозговых структур требуется витамин D [21–23]. Исследования, проведенные на животных, позволили ученым утверждать, что активные формы витамина D увеличивают синтез и метаболизм нейромедиаторов, таких как дофамин и серотонин [24–27].

Как уже было сказано выше витамин D участвует в биосинтезе нейромедиаторов в головном мозге человека [23, 24, 28]. Соответственно его недостаток может приводить к различным расстройствам в когнитивной, эмоциональной и поведенческой деятельности [29, 30]. Важно заметить, что до настоящего времени полный спектр механизмов влияния витамина D на клетки центральной нервной системы до конца не изучен.

В зарубежной литературе имеется ряд публикаций, посвященных взаимосвязи низкого уровня витамина D и аффективных расстройств. В большинстве когортных исследований [31–36] и проспективных исследований [37, 38] выявлена достоверно значимая связь аффективных расстройств с низким уровнем сывороточного $25(OH)$

D₃. В нескольких исследованиях оценивалась эффективность дополнительного приема витамина D на снижение проявления депрессивных симптомов [39–43].

Результаты этих исследований сравнивать трудно, поскольку они имеют существенные различия с точки зрения назначения разных доз дополнительного приема витамина D, психодиагностических методик, которые использовались для оценки симптомов депрессии, продолжительности наблюдения, использованию плацебо-контроля, размеру выборки и характеристике участников, включая возраст.

В исследовании Jorde с соавт. (2008) [41] наблюдалось значительное снижение проявления депрессивных симптомов по шкале для оценки депрессии Бека после 1 года приема дополнительных доз витамина D. Дополнительный прием витамина D составил 40 000 МЕ в неделю или 20 000 МЕ в неделю по сравнению с плацебо. В другом исследовании [39], где дополнительная доза витамина D составила 100 000 МЕ в неделю, а уровень депрессии оценивался с помощью шкалы Гамильтона ученые также наблюдали значительное снижение проявления депрессивных симптомов.

Тем не менее, по данным трех других рандомизированных исследований, где витамин D назначался в дозе 5 000 МЕ в сутки [41], 50 000 МЕ в неделю [40] и 500 000 МЕ один раз в год [43] положительного влияния приема дополнительных доз витамина D на выраженность депрессивных симптомов обнаружено не было.

Результаты одного крупного рандомизированного исследования, проведенного WHI (2011) (n = 36 000), в котором была предпринята попытка провести профилактику депрессивного расстройства с помощью назначения пациентам дополнительных доз витамина D, показывают, что ежедневный прием 400 МЕ витамина D (как рекомендовано Институтом Медицины США) в сочетании с 1. 000 мг кальция не снижает риск возникновения депрессии [45]. В то же время авторы отмечают, что для того, чтобы определить может ли витамин D быть полезным в профилактике и лечении среди конкретных групп населения, требуется проведение дополнительных исследований с использованием более высоких доз витамина D.

Эпидемиологическое исследование показывает, что недостаточность витамина D (25 [ОН] D < 32 нг/мл) в репродуктивном возрасте имеют 75 % женщин [45]. В доступной литературе встречаются единичные работы, посвященные взаимосвязи витамина D и депрессии в послеродовом периоде. Так в некоторых зарубежных исследованиях имеются

данные о том, что низкая концентрация витамина D является одним из предикторов аффективных расстройств в послеродовом периоде, в частности послеродовой депрессии [36, 46]. Рядом ученых P.K. Murphy, M. Mueller, T.C. Hulsey, M.D. Ebeling, C.L. Wagner (2010) из Медицинского университета Южной Каролины проведено исследование [36] с целью определения того, существует ли связь между симптомами, связанными с послеродовой депрессией и уровнем витамина D. В данном исследовании принимали участие 97 женщин после родов, у которых при каждом посещении (всего 7 визитов) определялся уровень 25(ОН) D₃ в сыворотке крови и исследовалось наличие симптомов депрессии с помощью Эдинбургской Шкалы Постнатальной депрессии (EPDS) [47]. Результаты исследования показали наличие значимой взаимосвязи (p = 0,02) между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и увеличением числа депрессивных симптомов у женщин после родов. Авторы отмечают, что проведенное исследование предварительное, а отношения между низким уровнем витамина D и высокими оценками по Эдинбургской шкале постнатальной депрессии (EPDS) требуют более тщательного исследования: больший размер выборки, наличие контрольной группы, применение дополнительных методов диагностики послеродовой депрессии, а также контроль других переменных, поскольку послеродовая депрессия относится к расстройствам с мультифакторной этиологией.

Таким образом в настоящее время доказано, что Витамин D имеет важную роль в работе нервной системы человека, в частности в биосинтезе нейромедиаторов (серотонина и дофамина) в головном мозге. Во многих научных исследованиях, посвященных изучению роли витамина D в возникновении аффективных расстройств, выявлена достоверно значимая связь между низким уровнем витамина D и развитием депрессии. Но все же еще имеется недостаточное количество научных данных по ряду вопросов, связанных, прежде всего, с определением дополнительных доз витамина D, которые смогут участвовать в профилактике аффективных расстройств или редуцировать симптомы уже существующего расстройства легкого уровня в комплексном лечении депрессии. А также еще предстоит выяснить: сможет ли дополнительный прием витамина D улучшить настроение у пациентов с умеренным и тяжелым уровнем депрессии, и будет ли дополнительный прием витамина D достаточно защищать от повторного депрессивного эпизода.

Литература

1. *Смулевич А.Б.* Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. — 236 с.
2. *Краснов В.Н.* Расстройства аффективного спектра. М.: Практическая медицина, 2011. — 432 с.
3. Международная классификация болезней (МКБ-10) перевод на русский язык под ред. Нуллера Ю.Л., Циркина С.Ю. СПб., 1994. — 303 с.
4. *Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н.* Аффективные психозы. — Л.: Медицина, 1988. — 264 с.
5. *Чернуха Е.А., Кочиева С.К., Короткова Н.А.* Течение и ведение послеродового периода // Журн. акушерство и гинекология. 1996. — Вып. 6. — С. 8–11.
6. *Johnson M., Schmeid V., Lupton S.J. et al.* Measuring perinatal mental health risk // *Womens Mental Health*, 2012 — Vol. 15, № 5. — P. 375–86.
7. *Austin M., Priest S.R., Sullivan E.A.* Antenatal psychosocial assessment for reducing perinatal mental health morbidity // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009. — 23 p.
8. *O'Hara M., Swain A.* Rates and risks of postpartum depression- meta analysis // *International Review of Psychiatry*, 1996. — Vol. 8, — P. 3–14.
9. *Прибытков А.А.* Автореф. дисс. канд. медиц. наук. Клинические особенности депрессивных расстройств невротического уровня в послеродовом периоде. СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2006. — 22 с.
10. *Righetti-Veltema, M., Conne-Perreard, E., Bousquet, A. et al.* Risk factors and predictive signs of postpartum depression // *Journal of Affective Disorders*, 1998. — Vol. 49. — P. 167–180.
11. *Beck C. T., Gable, R. K.* Comparative analysis of the performance of the postpartum depression screening scale with two other depression instruments // *Nursing Research*, 2001. — Vol. 50. — P. 242–250.
12. *Centers for Disease Control and Prevention.* Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS): PRAMS and postpartum depression., 2004. — Vol. 6.
13. *Resler K.J., Nemeroff C.B.* Role of serotonergic and noradrenergic system in the pathophysiology of depression and anxiety disorders // *Depression. Anxiety*, 2000. — Vol. 12. — P. 2–19.
14. *Тювина Н.А.* Современные представления о патогенезе депрессии и подходы к антидепрессивной терапии (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия: Журнал им. П.Б. Ганнушкина. 2009. — № 4. — С. 35–38.
15. *Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г.* Терапевтически резистентные депрессии. СПб: Арс меденти, 2012. — 448 с.
16. *Спиричев В.Б.* Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. — М.: МЦФЭР, 2004. — 230 с.
17. *Судаков Д.С.* Автореф. дисс. канд. медиц. наук. Оценка кальций-фосфорного обмена и ремоделирования костной ткани у женщин при физиологической беременности. СПб: СПбГМУ им. ак. И.П. Павлова, 2011. — 23 с.
18. *Абрамченко, В.В.* Профилактика и лечение нарушений обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. СПб.: ЭЛБИ, 2006. — 240 с.
19. *Stumpf W.E., O'Brien L.P.* 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ sites of action in the brain. An Autoradio-graphic Study // *Histochemistry*, 1987. — Vol. 87. — P. 393–406.
20. *Stumpf W.E., Bidmon H.J., Li L., Pilgrim C. et al.* Nuclear receptor sites for vitamin D-solatriol in midbrain and hindbrain of Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) assessed by autoradiography // *Histochemistry*, 1992. — Vol. 98. — P. 155–164.
21. *Fernandes de Abreu D.A., Eyles D., Féron F.* Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases // *Psychoneuroendocrinology*, 2009. — Vol. 34, № 1. — P. 265–277.
22. *Zehnder D., Bland R., Williams M.C., et al.* Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase // *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2001. — Vol. 86, № 2. — P. 888–894.
23. *Eyles D.W., Smith S., Kinobe R., et al.* Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain // *J. Chem. Neuroanat.* — 2005. — Vol. 29, № 1. — P. 21–30.
24. *Garcion E., Wion-Barbot N., Montero-Menei C.N., et al.* New clues about vitamin D functions in the nervous system // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 13, № 3. — P. 100–105.
25. *Baksi S.N., Hughes M.J.* Chronic vitamin D deficiency in the weanling rat alters catecholamine metabolism in the cortex // *Brain Res.* — 1982. — Vol. 242, № 2. — P. 387–390.
26. *Cass W.A., Smith M.P., Peters L.E.* Calcitriol protects against the dopamine- and serotonin-depleting effects of neurotoxic doses of methamphetamine // *Ann N. Y. Acad. Sci.* — 2006. — Vol. 1074. — P. 261–271.
27. *Bertone-Johnson E.R.* Vitamin D and the occurrence of depression: causal association or circumstantial evidence? // *Nutr. Rev.* — 2009. — Vol. 67, № 8. — P. 481–492.
28. *Zittermann A.* Vitamin D in preventive medicine: Are we ignoring the evidence? // *British Journal of Nutrition.*, 2003. — Vol. 89. — P. 552–572.
29. *McCann J.C., Ames B.N.* Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? // *FASEB J.* — 2008. — Vol. 22, № 4. — P. 982–1001.
30. *Murphy P. K., Wagner, C. L.* Vitamin D and mood disorders among women: An integrative review // *Journal of Midwifery & Women's Health*, 2008. — Vol. 53. — P. 440–446.
31. *Schneider B., Weber B., Frensch A., et al.* Vitamin D in schizophrenia, major depression and alcoholism. // *J. Neural. Transm.* — 2000. — Vol. 107, № 7. — P. 839–842.
32. *Ganji V., Milone C., Cody M.M., et al.* Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Int. Arch. Med.* — 2010. — Vol. 3. — P. 29.

33. Pan A., Lu L., Franco O.H., et al. Association between depressive symptoms and 25-hydroxyvitamin D in middle-aged and elderly Chinese // *J. Affect Disord.* — 2009. — Vol. 118, № 1–3. — P. 240–243.
34. Nanri A., Mizoue T., Matsushita Y., et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in Japanese: analysis by survey season // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 63, № 12. — P. 1444–1447.
35. Bertone-Johnson E.R., Chocano-Bedoya P.O., Zagarins S.E. et al. Dietary vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D3 levels and premenstrual syndrome in a college-aged population // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2010. — Vol. 121. — P. 434–437.
36. Murphy P. K., Mueller M., Hulsey T.C. et al. An Exploratory Study of Postpartum Depression and Vitamin D. // *Journal of the American Psychiatric Nurses Association.* — 2010. — Vol. 16. — P. 170.
37. Milaneschi Y., Shardell M., Corsi A.M., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 95, № 7. — P. 3225–3233.
38. May H.T., Bair T.L., Lappe' D.L., et al. Association of vitamin D levels with incident depression among a general cardiovascular population // *Am Heart J.* — 2010. — Vol. 159, № 6. — P. 1037–1043.
39. Gloth F.M., Alam W., Hollis B. Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder // *J. Nutr. Health Aging.* — 1999. — Vol. 3, № 1. — P. 5–7.
40. Arvold D.S., Odean M.J., Dornfeld M.P., et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial // *Endocr. Pract.* — 2009. — Vol. 15, № 3. — P. 203–212.
41. Jorde R., Sneve M., Figenschau Y., et al. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial // *J. Intern. Med.*, 2008. — Vol. 264, № 6. — P. 599–609.
42. Dean A.J., Bellgrove M.A., Hall T., et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults—a randomised controlled trial // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, № 11. — P. 693–697.
43. Sanders K.M., Stuart A.L., Williamson E.J., et al. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial // *Br. J. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 198, № 5. — P. 357–364.
44. Bertone-Johnson E.R., Powers S.I., Spangler L., Larson et al. Vitamin D Supplementation and Depression in the Women's Health Initiative Calcium and Vitamin D // *Trial American Journal of Epidemiology.* — 2011. — Vol. 176, № 1. — P. 1–13.
45. Wagner, C. L., Johnson, D., Hulsey, T. C., et al. Vitamin D deficiency during pregnancy: At epidemic proportions in SC (Poster symposium) // *Pediatric Research.* — 2008. — Vol. 63. — P. 5140.
46. Ellsworth-Bowers E.R., Corwin E.J. Nutrition and the psychoneuroimmunology of postpartum depression // *Nutr. Res. Rev.* — 2012. — Vol. 25, № 1. — P. 180–192.
47. Cox J. L., Holden J. M., Sagovsky R. Detection of postnatal depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale // *Journal of Psychiatry.* — 1987. — Vol. 150. — P. 782–786.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ЖЕСТКОСТИ СОСУДОВ. ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ АДАПТАЦИИ СОСУДОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.Р. Рябоконь, Н.Г. Солодовникова, И.Е. Зазерская

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Рябоконь Никита Романович — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории антенатальной патологии плода научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Солодовникова Нелля Григорьевна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Зазерская Ирина Евгеньевна* — доктор медицинских наук, заместитель директора научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии по научной работе, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: n-i-k-o-n@mail.ru (Рябоконь Н.Р.).

Резюме

В настоящем обзоре представлены современные представления о функции сосудов, методиках оценки сосудистой стенки, адаптивных изменений, протекающих в ней на протяжении физиологической беременности. Особое внимание уделено поиску оптимально подходящего метода оценки сосудов при беременности и его прогностическая ценность.

Ключевые слова: оценка жесткости сосудов, сосудистая стенка, физиологическая беременность, преэклампсия, пульсовая волна.

RESEARCH METHODS VESSEL STIFFNESS. POSSIBILITY OF THE EVALUATION OF ADAPTATION OF VESSELS IN PREGNANCY

N.R. Riabokon', N.G. Solodovnikova, I.E. Zazerskaya

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: n-i-k-o-n@mail.ru (Nikita R. Riabokon' — Researcher, Research Laboratory of antenatal pathology Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

This review summarizes current understanding of the function of blood vessels, valuation methodologies the vascular wall, the adaptive changes that occur in it during normal pregnancy. Particular attention is paid to finding a suitable method for estimating optimal vessels during pregnancy and its predictive value.

Key word: evaluation of the stiffness of blood vessels, vascular wall, the physiological pregnancy, pre-eclampsia, pulse wave.

Статья поступила в редакцию 02.06.13, принята к печати 13.06.13.

Представление о функции сосудов

Сердечно-сосудистая система является основой для функционирования всего организма. Принято выделять два отдела: собственно сердце и сосуды. По типу выделяют резистентные сосуды (артерии), емкостные (вены) и обменные (капилляры). Артерии, постоянно сокращаясь и расслабляясь, под воздействием различных факторов могут терять свою эластичность. Строение стенки артерии определяет её функцию. У артерий выделяется внутренняя эпителиальная, средняя мышечная и наружная адвентициальная оболочки. Наиболее развитая мышечная оболочка, представленная эластическими и гладкомышечными волокнами, позволяет сосуды принимать ударный объем крови от сердца, возвращаясь при этом в дальнейшем к первоначальным размерам. Внутренняя стенка с базальной мембраной и эндотелиальной выстилкой служит для регенерации стенки. Именно в этой части стенки артерии развиваются атеросклеротические процессы. Наружная адвентициальная оболочка служит защитой артерии от внешних повреждений и элементов фиксации сосуда в организме.

Постепенно разветвляясь артерии, в конечном итоге, переходят в капилляры.

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения позволяют выделить следующие важнейшие функции эндотелия [1–4]:

- сигнальная и модулирующая функции биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием;
- в физиологических условиях эндотелий регулирует, соответственно состоянию ткани, синтез и секрецию биологически активных веществ, обладающих антагонистическими свойствами;
- эндотелий участвует в процессах вазодилатации и вазоконстрикции, поддерживая адекватный тонус кровеносных сосудов и оказывая положительное влияние на сердечную мышцу, — основные механизмы, формирующие и поддерживающие нормальный уровень артериального давления;
- осуществляет воздействие на процессы гемостаза (коагуляторное и антикоагуляторное), а также контроль за адгезией и агрегацией тромбоцитов;
- выполняет бактерицидные функции;
- синтезирует вещества, играющие ведущую роль в регулировании роста гладких мышц сосудов и образовании новых микрососудов;
- участвует в формировании механических свойств артериальной стенки;
- факторы, синтезируемые эндотелием, влияют на функционирование всех органов и тканей организма (нервных и глиальных клеток, органов пищеварения, почек и др.);

– эндотелий участвует в иммунных и др. процессах;

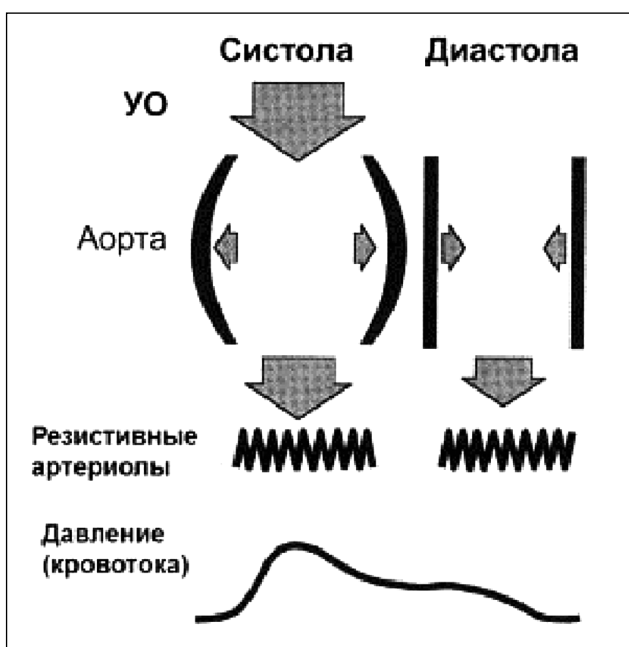
– синтезирует биологически активные вещества, оказывающие регулирующее влияние на программированную гибель клетки (апоптоз).

Эффективная работа сердечно-сосудистой системы обеспечивается не только сократительной способностью миокарда и транспортной функцией артерий, но и благодаря демпфирующей функции магистральных артерий. Аорта, обладая высокой эластичностью, способна мгновенно поглотить ударный объем и перевести значительную часть энергии сердечного сокращения на период диастолы. Это приводит к снижению в аорте систолического артериального давления (САД) и повышению диастолического артериального давления (ДАД), тем самым уменьшается повреждающее действие пульсовой волны на сосуды мозга, сердца и почек, но кровоснабжение их при этом улучшается. Кроме того, благодаря эластическим свойствам, магистральные артерии генерируют пульсовую волну, распространяющуюся вдоль артериального дерева, на пути которой образуется множество отраженных волн, которые наслаиваются на проходящую волну и прогрессивно усиливают её (амплифицируют) от центра к периферии. Поэтому уровень САД в периферических артериях выше, чем в аорте. Это явление играет важную физиологическую роль, позволяет сохранить энергию пульсовой волны и обеспечить капиллярный кровоток. Отраженные волны, распространяются и в ретроградном направлении, достигают основания аорты и в физиологических условиях увеличивают центральное давление преимущественно в начальный период диастолы. [5–8] Структурно-функциональные изменения сосудистой стенки играют ключевую роль при установлении прогноза различных заболеваний. Прогностическая значимость упруго-эластических свойств артерий тесно связана с процессом ремоделирования сосудов, который способствует нарушению их основных функций: проводящей и демпфирующей [9–11].

Проводящая функция заключается в обеспечении доставки адекватного количества крови к периферическим тканям в соответствии с их потребностями, что определяется шириной просвета сосуда. Нарушение проводящей функции связано с сужением или окклюзией сосуда и приводит к нарушению перфузии тканей ниже места окклюзии. Проводящая функция позволяет поддерживать на постоянном уровне величину среднего АД между аортой и периферическими артериями, которая в свою очередь зависит от сердечного выброса (СВ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

Демпфирующая функция обеспечивается эластическими свойствами артерий и направлена на гашение колебаний давления крови, создаваемого сердцем. Так что демпфирование обеспечивает передачу относительно стабильного давления крови периферическим тканям. Данный процесс происходит следующим образом. Как известно, кровоток в аорте и крупных артериях пульсирует в результате ритмичного опорожнения левого желудочка (ЛЖ). При изгнании крови из ЛЖ в систолу эта порция толкает объем крови, уже находящийся в восходящей аорте, создавая при этом волну давления, которая быстро (со скоростью 4–10 м/с) проводится до уровня артериол (рис. 1). Когда пульсовая волна (ПВ) проходит по аорте и крупным сосудам, она создает преходящий градиент давления, способствующий продвижению крови вперед и формирующий пульсирующую кривую потока крови. Именно поэтому кровь проводится вперед короткими толчками, разделенными периодами стаза, а средняя скорость движения крови равна 0,2 м/с [11].

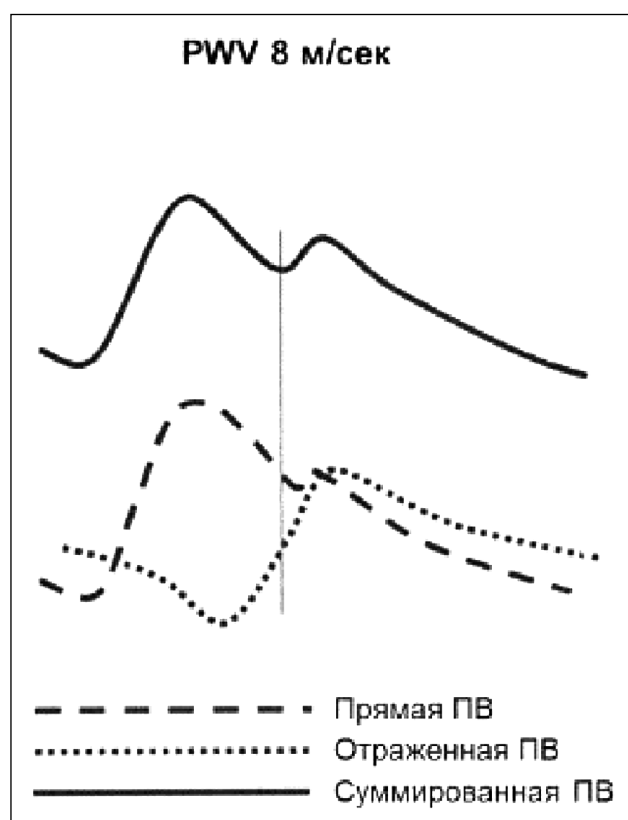
Рисунок 1. Схематическое изображение изменений формы пульсовой волны.
Адаптировано из Izzo J.L. [12]



Кривая давления ведет к выпячиванию эластичной артериальной стенки, накапливая, таким образом, энергию проходящей волны. При этом в случае систолического расширения аорты в ней может накапливаться до 40–50 % объема СВ и около 10 % энергии сердечного сокращения. Затем артериальная стенка возвращается к прежнему состоянию, высвобождая часть энергии и продвигая

кровь вперед во время диастолы (*диастолический поток*). Этот насосный механизм эластичных артерий обозначают термином «функция Windkessel». Большие артерии также кумулируют и используют часть энергии кривой давления. Пульсирующий характер потока прогрессирующе снижается. Однако пульсовое артериальное давление (ПАД) становится больше по мере уменьшения диаметра артерий, вплоть до мелких, где происходит постепенное исчезновение этой волны. Поэтому по мере удаления от сердца, т. е. продвижения от восходящей аорты к периферии наблюдается увеличение ПАД (рис. 2). Отчасти это связано с тем, что часть фракции кривой давления возвращается к сердцу от всех зон артериальной бифуркации. При этом формируется *волна отражения* [13].

Рисунок 2. Изменение контура пульсовой волны.
Адаптировано из Francin S.S., Izzo J.I. [14]



Известно что, систолическое артериальное давление (САД) определяется величинами СВ, ОПСС и упруго-эластическими свойствами крупных сосудов (аортально-артериальной жесткостью) и возрастает, если увеличивается любой из этих показателей [15]. Величина диастолического артериального давления (ДАД) определяется ОПСС и упруго-эластическими характеристиками аорты, от которых зависит величина «возвращенной» в кровоток демпфированной во время систолического расширения крови. Уста-

новлено, что ОПСС и упруго-эластические свойства артерий, которые характеризуются жесткостью сосудистой стенки, оказывают прямо противоположное влияние на величину ДАД. Так, с увеличением ОПСС наблюдается рост ДАД, а с увеличением жесткости артерий — его снижение. АД в условия диастолы прогрессирующе снижается, так что укорочение диастолического интервала, связанного с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) также повышает ДАД. В этих условиях ПАД, представляющее собой разницу САД и ДАД, будет увеличиваться. Таким образом, жесткость артерии является важным параметром, определяющим величины САД, ДАД и ПАД [7].

Жесткость артерии напрямую связана со скоростью распространения ПВ — Pulse Wave Velocity (PWV), являющейся «золотым стандартом» измерения жесткости артерий и независимым предиктором развития ССЗ, а также общей сердечно-сосудистой смертности [16].

Методы определения жесткости сосудов

Для оценки жесткости сосудистой системы предложены методы изучения системной, локальной и региональной жесткости. [17]

Оценка **системной** артериальной жесткости основана на определении системного артериального комплаенса — податливости (изменения абсолютного диаметра или площади сечения сосудов при определенном уровне давления). Неинвазивное определение гемодинамических параметров на основе анализа формы волны давления, полученной при помощи пьезоэлектрического датчика давления, расположенного на запястье правой руки над лучевой артерией, и полупроводникового датчика в манжете, размещаемой на левом предплечье. В основе метода лежит аналогия с моделью электрической цепи с последовательным соединением емкости и сопротивления. Среди определяемых параметров: емкостный артериальный комплаенс, осцилляторный/рефлективный артериальный комплаенс, системное сосудистое сопротивление, общий сосудистый импеданс [18].

Эти методы определения **системной** артериальной жесткости основываются на теоретических предпосылках, которые имеют еще недостаточную доказательную базу. Существует целый ряд технических и практических ограничений для использования этих методов в широкой клинической практике [7, 19]. При длительных исследованиях не получено доказательств, что системная жесткость артерий являются независимым предиктором сердечно-сосудистых катастроф [20].

Методы определения **локальной** жесткости сосудов дают возможность прямого измерения жесткости сосудистой стенки. С этой целью используются визуализирующие методы, которые позволяют измерять пульсовые изменения диаметра артерий в ответ на пульсовое изменение давления. Ультразвуковое исследование в настоящее время является основным методом неинвазивного определения эластических свойств артериальной стенки. Особый интерес в этом плане представляет исследование сонных артерий. Для измерения диаметра сосуда, толщины интима-медиа могут использоваться все классические двумерные ультразвуковые системы, но большинство из них ограничены в точности измерений, так как в них используется анализ видеоизображения, важное значение имеет магнитно-резонансная томография. Метод обладает высокой точностью, позволяет не только определить показатели аортальной жесткости, но и исследовать влияние медикаментозной терапии на сосудистую ригидность [21]. Однако высокая стоимость этого метода и большие затраты времени на проведение обследования не позволяют использовать его в широкой врачебной практике, особенно для эпидемиологических исследований.

Методы определения **региональной** жесткости сосудистой стенки.

В настоящее время более доступными являются косвенные методы определения региональной ригидности кровеносных сосудов, в первую очередь метод определения скорости распространения по магистральным сосудам пульсовой волны давления. У человека наиболее эластична аорта, поэтому она обладает выраженными демпфирующими свойствами, в ней самая низкая СПВ: 4–5 м/с в восходящей аорте и 5–6 м/с в абдоминальной части. Для сравнения, СПВ в подвздошной и бедренной артериях составляет 8–9 м/с [22]. Кроме того, степень увеличения жесткости сосудистой стенки с возрастом и при различных состояниях максимально выражена в аорте [23], поэтому возвращение отраженных волн к основанию аорты и аугментация центрального давления в большей степени определяются временем движения пульсовых волн в аорте. Если учесть, что демпфирование пульсовой волны и явление аугментации в значительной степени формируют в аорте центральный уровень артериального давления (АД), который определяет кровоснабжение сердца, мозга, почек, степень повреждающего действия пульсовой волны на сосуды, то становится понятным важность определения жесткости именно аорты [7, 24, 25]. Определена связь СПВ_{кф} с возрастом, полом, величиной АД, уровнем холестерина, курением, индексом массы тела (ИМТ) и другими факторами

риска сердечно-сосудистых заболеваний [7, 26]. В Японии предложен простой метод объемной сфигмографии для определения СПВ на участке от плечевой артерии до лодыжки, реализованный в приборах. Это наиболее глобальный участок, который используется для оценки жесткости сосудов артериальной системы. Установлено, что плечелодыжечная СПВ (СПВпл) хорошо коррелирует с аортальной СПВ [27]. Метод позволяет определить не только СПВпл, но и индекс аугментации на плечевых и сонных артериях.

Методы анализ пульсовой волны на периферии.

Для оценки артериальной жесткости используется метод анализа формы периферической пульсовой волны, регистрируемой при помощи пальцевой фотоплетизмографии. Регистрация периферической пульсовой волны основана на прохождении инфра-красного излучения через палец. Количество света прямо пропорционально объему крови, пульсирующей в пальце. У периферической пульсовой волны к высоте систолического компонента, индекс отражает состояние тонуса мелких артерий и значение пульсовой волны отражения. Артериальная ригидность может быть оценена путем анализа формы периферической пульсовой волны, которая регистрируется на плече с помощью манжеты осциллометрическим методом низкого давления. Выполняется запись обычной сфигмограммы, регистрируются уровни АД, определяется индекс аугментации, который характеризует величину отраженной волны [28]. В последние годы для контурного анализа пульсовых волн, приближенных к центральному пульсу, используется супрасистолический метод регистрации сфигмограмм. Регистрируются микропульсации в окклюзионной манжете, которая накладывается на плечевую артерию, при этом запись микропульсаций давления производится при кратковременной полной остановке кровотока в плечевой артерии, достигаемой за счет повышения давления в манжете до величины, превышающей САД на 35 мм рт.ст. Полагают, что регистрируемые в этих условиях пульсации отражают пульсации в дуге аорты. В основе определения СПВ в этом методе лежит время прихода отраженной волн, а оно соответствует времени прохождения пульсовой волны от устья аорты до основного места отражения и обратно. При этом, основным местом отражения считают бифуркацию аорты. В этом методе определяется также индекс усиления отраженной волны и сделана попытка определить величины пульсового и систолического давления в аорте [29, 30].

Адаптивные изменения жесткости сосудов при физиологической беременности

Беременность вызывает существенные изменения в сердечно-сосудистой системе матери, которые носят адаптивный характер и направлены на обеспечение ее оптимального исхода как для матери, так и для плода [31, 32]. Параметры центральной пульсовой волны (индекс аугментации) и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) варьируют на протяжении физиологической беременности, средние значения которых свидетельствуют в пользу высокой эластичности сосудов. При осложненной преэклампсией беременности выявлены достоверно более высокие значения ИА и СРПВ, что вероятно обусловлено более ригидными стенками сосудов. [33]. Дезадаптация регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы, которые изменяют тонус сосудов беременной, приводят к таким осложнениям, как преэклампсия, невынашивание, внутриутробная гипоксия и задержка развития плода [34–37]. В последнее время для оценки степени адаптации сердечно-сосудистой системы к беременности используют показатели эластичности сосудов [38], к которым относятся скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), индекс аугментации, модуль упругости [39–41]. Однако, эти показатели противоречивы. Так в одних работах [42, 43] отмечают снижение СРПВ с увеличением срока физиологической беременности, а в других [40] увеличение СРПВ с 24 недель беременности до родов. Данные некоторых авторов [44] позволяют предположить, что патофизиологические изменения, связанные с преэклампсией, происходят на ранних сроках беременности (уже в первом триместре), задолго до развития клинических проявлений. Вполне возможно, что раннее влияние ангиогенных факторов приводит к изменениям в структуре сосудистой стенки на более ранней стадии. Результаты могут привести к развитию надежную модель скрининга, которая была бы неопределимой в развитии ранней терапевтической стратегии для профилактики преэклампсии. Наиболее значимыми показателями сфигмограммы, характеризующими артериальный кровоток беременных в процессе гестации, являются скорость распространения пульсовой волны, показатель периферического сопротивления, относительная величина дикротической волны. При оценке состояния артериального кровотока беременных необходимо сравнение этих показателей волны в динамике. При физиологической беременности с увеличением ее срока показатели сфигмографии, характеризующие сосудистое сопротивление уменьшаются (скорость распространения пульсовой волны,

показатель периферического сопротивления); показатель относительной величины дикротической волны, отражающий диастолический кровоток, увеличивается, что свидетельствует об адекватной адаптации гемодинамики в процессе гестации. При беременности, осложненной преэклампсией, скорость распространения пульсовой волны увеличивается с одновременным уменьшением показателя периферического. Как компенсаторный механизм предотвращения ухудшения гемодинамики в условиях риска развития преэклампсии сочетание этих показателей является характерным предиктором преэклампсии. Установлено, что наиболее важными факторами риска преэклампсии из изученных показателей периферической пульсовой волны являются скорость распространения пульсовой волны и показатель периферического сопротивления [46].

Таким образом, анализ пульсовой волны, являясь оптимальным методом измерения жесткости сосудов неинвазивным способом у беременных женщин, позволяет достаточно точно отслеживать физиологическую адаптацию сосудов во время беременности, так же достоверно прогнозировать риск возникновения преэклампсии. Наиболее перспективными неинвазивными методами являются локальная, регионарная оценка функции сосудов на периферии. Однако мнения авторов расходятся касательно чувствительности методов на разных сроках беременности. Несмотря на многочисленные отечественные и зарубежные исследования, касающиеся вопросов особенностей гемодинамики матери при беременности в настоящее время не разработаны стандарты оценки жесткости сосудов при физиологической беременности, не установлены прогностические критерии для оценки риска развития преэклампсии.

Литература

1. Lusher T.F., Vanhyunt P.M. Biology of endothelium // J. Phath. Bact. — 1946 — № 58. — P. 207–210.
2. Lusher T.F. et al. New England Jornal of Medicine — 2007 — № 323. — P. 27–36.
3. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга // Информ. — аналит. изд. — М., 2003. — 200 с.
4. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях // Ежемесячный научно-практический журнал. — 2005. — Том 45, № 2. — С. 59–62.
5. Mackenzie I.S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice // QJM. — 2002. — № 95. — P. 67–74.
6. Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles // Fifth Edition. Oxford University Press. — 2005. — P. 624.
7. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J. — 2006. — Vol. 27. — P. 2588–2605.
8. Segers P., Laurent S., Cockcroft J. Basic principles of wave reflection and central pressure. Central aortic blood pressure. — 2008. — № 19. — P. 25.
9. Dzau V.J., Gibbon G.N., Hypertension. — 1991. — Vol. 18. — suppl. — P. 115–121.
10. Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's blood flow in arteries. 4th ed // London: Arnold, — 1998. — 564 p.
11. O'Rourke M.F. Arterial function in health and disease // Edinburgh: Churchill. — 1982. — 288 p.
12. Izzo J.L., J. Am. Geriatric Soc. — 1981. — Vol. 29. — P. 520–534.
13. Mitchell G.F., Vita J.A., Larson M.G. et al. Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 3722–3728.
14. Franklin S.S., Izzo J.I. In: Hypertension Primer. — 3rd ed // Philadelphia, Lipincott Williams & Wilkins, — 2003. — P. 170–175.
15. McEniery C.M., Wilkinson I.B., Avolio A.P. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. — 2007. — Vol. 34. — P. 665–671.
16. Hansen T., Staessen J., Pedersen B. et al. Circulation. — 2006. — Vol. 113. — P. 664–670.
17. Мулягин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. — 2013. — P. 2–13.
18. Finkelstein S.M., Collins V.R., Cohn J.N. Vascular compliance response to vasodilators by Fourier and pulse contour analysis // Hypertension. — 1988. — № 12. — P. 380–387.
19. Pannier B., Avolio A.P., Hoeks A. et al. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans // Am. J. Hypertens. — 2002 — № 15. — P. 743–753.
20. Dart A.M., Gatzka C.D., Kingwell B.A. et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives // Hypertension. — 2006. — № 47. — P. 785–790.
21. Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств (по данным магнитно-резонансной томографии) // Кардиология — 2002. — № 5. — С. 19–22.
22. Latham R.D., Westerhof N., Sipkema P. et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures // Circulation. — 1985. — № 72. — P. 1257–1269.
23. Avolio A.P., Deng F.Q., Li W.Q. et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: Comparison between urban and rural communities in China // Circulation. — 1985. — № 71. — P. 202–210.
24. McEniery C.M., Cockcroft J.R., Laurent S., Cockcroft J. Pathogenesis of cardiovascular events in response to high central blood pressure // Central aortic blood pressure. — 2008. — P. 55–60.

25. Filipovsky J., Laurent S., Cockcroft J. Predictive value of central blood pressure and arterial tiffness for cardiovascular events // Central aortic blood pressure. — 2008. — P. 61–67.
26. DeLoach S.S., Townsend R.R. Vascular stiffness: Its Measurements and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — № 3. — P. 184–192.
27. Yamashina A., Tomiyama H., Takeda K., et al. Validity, reproducibility and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement // Hypertens Res. — 2002. — № 25. — P. 359–364.
28. Мусеева Н.М., Пономарев Ю.А., Сергеева М.В., Рогоза А.Н. Оценка показателей ригидности магистральных артерий по данным бифункционального суточного мониторирования АД и ЭКГ прибором BPLab // Артериальная гипертензия. — 2007. — № 1 (13). — С. 1–5.
29. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертензией // Москва. — 2008. — 72 с.
30. Гельцер Б.И., Бродская Т.А. Результаты исследования центрального артериального давления у больных с хронической обструктивной болезнью легких // Терапевтический архив. — 2008. — № 3 (80). — С. 15–20.
31. Сидорова И.С. Церебральный кровоток в интракраниальных артериях у беременных с гестозом // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 2. — С. 28–31.
32. Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство. — 2010.
33. Кичеева, В.А. Прогнозирование гипертензивных состояний при беременности // автореферат на диссертацию док. мед. наук. — 2011. — С. 13.
34. Серов В.Н., Гинекологическая эндокринология. — Москва. МЕДпресс-информ. — 2008.
35. Хитров М.В. Прогностическая ценность доплерографической оценки плодово — планцетарного кровотока // Журн.рос.о-ва акушеров-гинекологов. — 2005. — № 3. — С. 3–6.
36. Crombach G., Vetter K. Intrauterine Wachstumsrestriktion Der. Gynäkologe. — 2007. Vol. 40. — P. 983–999.
37. Ficsher T., Preeclampsia, Der. Gynäkologe. — 2009. — № 2. — P. 121–130.
38. Elvan Taspinar A. et al., Arterial stiffness and fetal growth in normotensive pregnancy // Am. J. Hypertens. — 2005. — Vol. 18, № 3. — P. 337–341.
39. O'Rourke M.F., et al., Augmentation of the aortic and central arterial pressure waveform // Blood Press Monit. — 2004. — Vol. 9, № 4. — P. 179–185.
40. Robb A.O., et al. Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical. — 2009.
41. Новичкова Е.А., Характеристика эластических свойств сосудов и вегетативной регуляции у женщин с артериальной гипертензией в период беременности. Автореферат диссертации док. мед. наук — 2009. — 22 с.
42. Macedo M.L., Luminoso D. et al. Maternal wave reflections and arterial stiffness in normal pregnancy as assessed by applanation tonometry // Hypertension. — 2008. — Vol. 51. — № 4. — P. 1047–1051.
- Кобалава Ж.Д., Кичеева В.А. и др. Клинико-гинекологические особенности беременных с гестозом. — 2010. — С. 61.
- A. Khalil et al., Pulse wave analysis in normal pregnancy: a prospective longitudinal study. — 2009. — Vol. 4, № 7. — P. 116–134.
45. Абрамова Р.М. Анализ периферической пульсовой волны у беременных с физиологическим и патологическим течением процесса гестации // Автореферат диссертации док. мед. наук — 2011. — С. 28 .

К ВОПРОСУ ОБ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЭКТОПИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

*Г.Е. Труфанов^{1,2}, В.А. Фокин^{1,2}, Д.О. Иванов^{1,2},
В.В. Рязанов^{1,2}, В.В. Ипатов², Е.В. Асатуриян²,
Е.М. Михайловская^{1,2}, Г.К. Садыкова², Д.В. Нестеров²*

¹ ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

Геннадий Евгеньевич Труфанов — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; *Владимир Александрович Фокин* — доктор медицинских наук, профессор кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; *Иванов Дмитрий Олегович* — доктор медицинских наук, профессор, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Рязанов Владимир Викторович* — доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-исследовательской группы функциональных и лучевых методов диагностики в перинатологии Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Ипатов Виктор Владимирович* — кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии клиники рентгенорадиологии кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; *Асатуриян Евгений Владимирович* — врач-рентгенолог клиники рентгенорадиологии кафедры рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; *Михайловская Екатерина Михайловна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской группы функциональных и лучевых методов диагностики в перинатологии Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, Россия, 194044. E-mail: mogidin@mail.ru (*Ипатов В.В.*).

Резюме

В обзоре рассмотрены современные представления о возможностях ультразвуковой диагностики эктопической беременности различной локализации, в частности, трансвагинального метода ультразвукового исследования. Отдельное внимание уделено ультразвуковой семиотике трубной, яичниковой, шеечной, интерстициальной, брюшной, гетеротопической эктопической беременности и беременности в послеоперационном рубце после кесарева сечения для возможности проведения дифференциальной диагностики между этими типами патологии.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, трансабдоминальное исследование, трансвагинальное исследование, эктопическая беременность.

THE QUESTION OF SONOGRAPHY IN ECTOPIC PREGNANCY DIAGNOSTICS

G.E. Trufanov^{1,2}, V.A. Fokin^{1,2}, D.O. Ivanov^{1,2}, V.V. Ryazanov^{1,2},
V.V. Ipatov², E.V. Asaturyan², E.M. Mikhailovskaya^{1,2}

¹ Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named by S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Military Medical Academy named by S.M. Kirov, Akademika Lebedeva str., 6, Saint-Petersburg, Russia, 194044. E-mail: mogidin@mail.ru (Victor V. Ipatov — PhD., radiologist of positron-emission and computed tomography division of Radiology Department of Military Medical Academy named by S.M. Kirov).

Abstract

In this review modern considerations about sonography possibilities in ectopic pregnancy of different localization are presented. Special attention is given to sonographic pattern of tubal, ovarian, cervical, interstitial, abdominal, heterotopic and C-section scar ectopic pregnancy which allows differential diagnostics among all this types of pathology.

Key words: sonography, transabdominal scanning, transvaginal scanning, ectopic pregnancy.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 13.06.13.

Термин «эктопическая беременность» (ЭБ) или «внематочная беременность» охватывает собой широкий спектр патологической имплантации оплодотворённой яйцеклетки вне полости матки с последующим развитием плодного яйца [1–5]. По данным мировой литературы, наиболее частым при эктопической беременности является имплантация плодного яйца в маточных трубах (трубная беременность) [2, 4, 6, 7]. Иными вариантами являются: прикрепление плодного яйца в перешейке или шейке матки (перешеечная/шеечная беременность), в яичнике (яичниковая беременность), в брюшной полости (брюшная беременность), в интерстициальном отделе маточной трубы (интерстициальная беременность), между листками широкой связки матки, комбинированная многоплодная или гетеротопическая беременность (когда одно плодное яйцо имплантируется в полости матки, а второе — за её пределами), в послеоперационном рубце после ранее выполненного кесарева сечения [2, 4, 7–10]. Основной причиной возникновения ЭБ является нарушение проходимости маточных труб, как вследствие механических причин (спайки, травматические сужения, стриктуры после перенесённого сальпингита), так и в результате гормональной дисфункции по причинам дисбаланса гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, эндометриоза, приёма гормональных контрацептивов и т.д. Как правило, эктопическая беременность заканчивается самопроизвольным прерыванием (что в случае трубной беременности происходит всегда), хотя в литературе отмечены

единичные случаи доношенной шеечной либо брюшной беременности [4, 11].

ЭБ является важной проблемой, являющейся главной причиной смерти беременных в первом триместре. Необходимо указать, что непосредственной причиной гибели беременных является массивное кровотечение, возникающее при прерывании ЭБ [1]. По статистике, в США и Великобритании ЭБ является причиной смерти беременных в первом триместре в 80 % случаев [12]. В настоящее время, встречаемость ЭБ составляет 1:100 среди всех беременностей и ее частота постоянно увеличивается, что, в основном, связано с увеличением частоты хламидиоза [13]. Использование вспомогательных репродуктивных технологий также увеличивает частоту ЭБ. Интересен тот факт, что первая беременность в истории, выполненная с помощью такой технологии была эктопической. При совершенствовании вспомогательных технологий, частота ЭБ увеличилась экспоненциально. Увеличение количества выполняемых кесаревых сечений явилось причиной увеличения частоты возникновения ЭБ в послеоперационном шраме. Внутриматочные контрацептивные устройства (спирали) снижают вероятность возникновения беременности, но повышают вероятность того, что беременность будет эктопической при ее возникновении. ЭБ должна быть заподозрена у всех пациентов, использующих внутриматочные контрацептивные устройства при возникновении у них кровотечений [14].

К сожалению, в России число ЭБ увеличивается, в основном, за счёт большого числа абортов и,

соответственно, большого числа их осложнений. И.И.Гребешева, Л.Г. Камсюк и И.Л. Алесина отмечают: «На протяжении последних 40 лет проблемы регулирования рождаемости в России решались в условиях широкой доступности искусственных аборт и крайне ограниченного применения современных методов контрацепции. Фактически у нас сложилась национальная модель планирования семьи, основанная преимущественно на применении искусственных абортов как метода регулирования рождаемости. «В России ЭБ занимает третье место среди причин материнской смертности, что составляет 5 %. Показатель летальности при внематочной беременности в России в три раза выше, чем в США. Наиболее часто внематочную беременность встречают у женщин 20–35 лет. Однако в последние годы отмечают выраженный рост числа ЭБ среди женщин старше 35 лет. Трубную беременность встречают у 98–99 % пациенток; яичников 0,7 %; брюшная беременность — в 0,3–0,4 % случаев. В Санкт-Петербурге была проведена исследовательская работа, доказывающая сезонную зависимость частоты встречаемости ЭБ на примере 650 историй болезни женщин с ЭБ в трех профильных стационарах города [1, 2, 15, 16].

Ведение ЭБ претерпело множество существенных изменений за последние тридцать лет благодаря многочисленным важным разработкам. Ключевыми шагами стали возможность выполнения точного и быстрого исследования хорионального гонадотропина человека в сыворотке крови, появления трансвагинальных УЗИ датчиков с высокой разрешающей способностью, специальных профильных отделений в больницах, а также повышенное внимание врачей к данной патологии. Несмотря на это, ЭБ по-прежнему остается главной причиной смерти беременных в первом триместре [1, 2, 4]. Ультразвуковая диагностика используется в акушерстве и гинекологии со второй половины 1950-х годов. Изначально, исследования проводились трансабдоминально, но с началом использования более высоких частот и увеличения разрешающей способности стало предпочтительней выполнение трансвагинальных исследований, при которых признаки ранней стадии беременности визуализируются на неделю раньше, чем при трансабдоминальном способе. Ранняя маточная беременность была впервые продемонстрирована при трансвагинальном УЗИ в конце 1960-х годов [2, 3].

Ранее диагностика ЭБ выполнялась хирургическим способом. Тем не менее, при хирургическом методе диагностики ЭБ малых размеров могут быть пропущены. Систематический подход к УЗИ обследованию малого таза на ранних сроках беременно-

сти позволяет выявлять подавляющее большинство ЭБ. Таким образом, УЗИ исследование, в особенности трансвагинальный метод, становится новым «золотым стандартом» диагностики [1–5, 8].

Для диагностики ЭБ существует множество алгоритмов, основанных на невозможности обнаружить маточную беременность. С появлением трансвагинальной сонографии с высоким разрешением, диагностика эктопической беременности стала основываться скорее на визуализации последней, чем на отсутствии визуализации маточной беременности [2, 3, 4].

Точность УЗИ в диагностике эктопической беременности

В литературе приводятся различные данные о точности эхографического метода при диагностике ЭБ. Как уже упоминалось выше, УЗИ-диагностика основывается а) на отсутствии плодного яйца в полости матки, б) на выявлении плодного яйца вне полости матки. В первом случае ЭБ может быть диагностирована ошибочно, во втором — пропущена при первичном выполнении УЗИ. Поэтому женщинам без явных признаков маточной или ЭБ рекомендуется ставить диагноз «беременность неизвестной локализации» с последующим выполнением повторных УЗИ исследований до уточнения диагноза — маточная беременность, ЭБ, ложная беременность. К счастью, лишь 7–20 % диагнозов «беременности неизвестной локализации» впоследствии оказываются истинной ЭБ [2, 3].

Различные исследования показывают, что такие прямые признаки ЭБ, как обнаружение кольца трофобласта с гипоехогенной полостью внутри эмбриона вне полости матки, желточного мешка или эмбриона с сердечной деятельностью, визуализируются в 24–52 % случаев, при этом чаще всего выявляется кольцо трофобласта, а реже всего — эмбрион с сердечной деятельностью. Следует отметить, что за счёт более высокой разрешающей способности трансвагинальное УЗИ способно выявить прямые признаки ЭБ с большей частотой, чем трансабдоминальное.

Вследствие вышеуказанного, при отсутствии прямых визуализируемых признаков маточной или внематочной беременности у пациенток с положительным тестом на беременность и диагностически значимым уровнем хорионического гонадотропина в крови специалист ультразвуковой диагностики должен осуществить поиск непрямых признаков ЭБ, к которым относятся: увеличенная матка с утолщенным эндометрием, ложное плодное яйцо — небольшая гематома без признаков желточного мешка или эмбриона, расположенная в

центре полости матки, наличие свободной жидкости в дугласовом пространстве, объемное образование в области придатков матки. С учётом всех вышеуказанных признаков, точность трансвагинального УЗИ в выявлении эктопической беременности достигает 90 %.

Следует также отметить, что жёлтое тело может имитировать ЭБ, определяясь, как гиперэхогенная кольцевидная структура, однако имеет меньшие размеры и всегда располагается в яичнике.

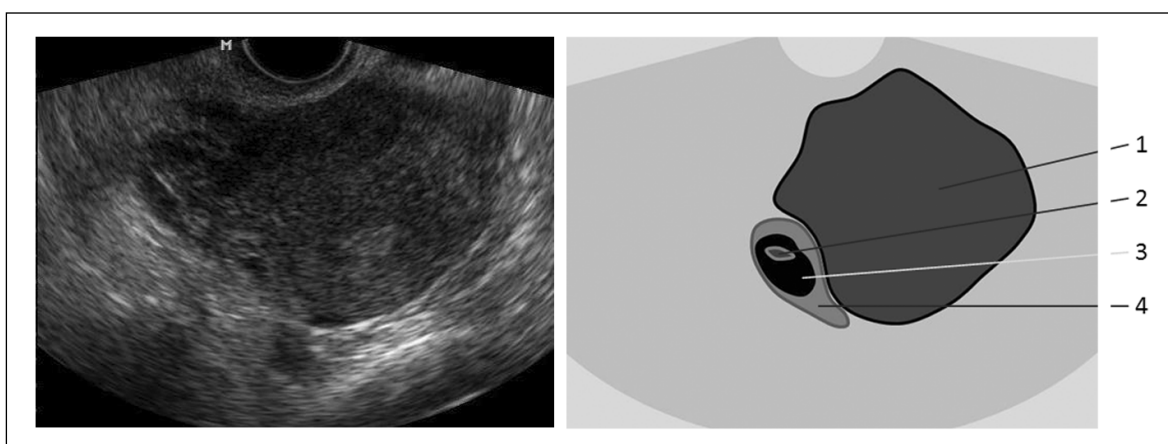
Ультразвуковая диагностика трубной эктопической беременности трансвагинальным способом

Ультразвуковая семиотика трубной беременности, как правило, характеризуется следующими признаками. В маточной трубе по данным различных

авторов в 80–95 % случаев можно визуализировать различные аномалии, в 40–60 % случаев выявляется трубная гематома в виде гетерогенного образования, прилежащего к яичнику и смещающегося отдельно от него. Симптом «трубного кольца» характеризуется наличием кольцевидной структуры, расположенной отдельно от яичника, выявляется в 50 % случаев, желточный мешок, эмбриональные структуры и наличие сердечной активности могут отсутствовать. Импульсная доплерография показывает кровоток с высокой скоростью и низким индексом сопротивления, при этом скорость кровотока в трофобласте выше, чем в яичнике.

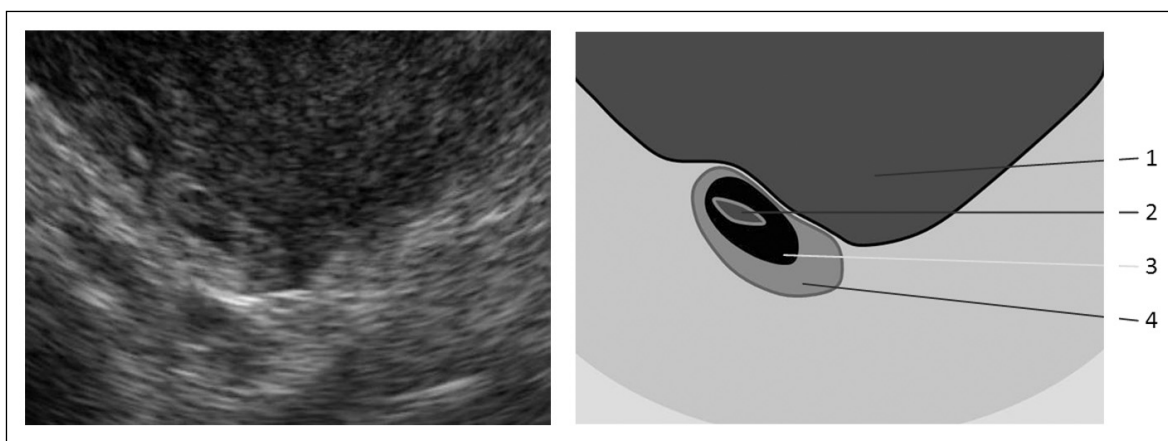
Необходимо определить, в каком из яичников располагается жёлтое тело. Как правило, в 85 % случаев оно визуализируется на той же стороне, что и эктопическое плодное яйцо. Желтое тело

Рисунок 1. Внематочная (трубная) беременность 3–4 недели



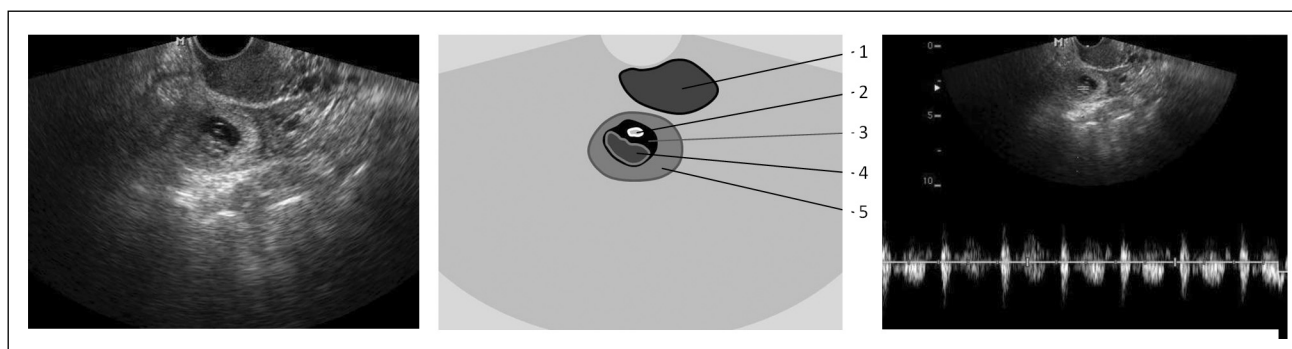
А. К телу матки прилежит маточная труба с наличием плодного яйца, внутри которого визуализируется эмбрион. Изменения со стороны хориона отсутствуют.

- 1 — Матка
- 2 — Эмбрион
- 3 — Полость плодного яйца
- 4 — Плодное яйцо



Б. Режим «Zoom».

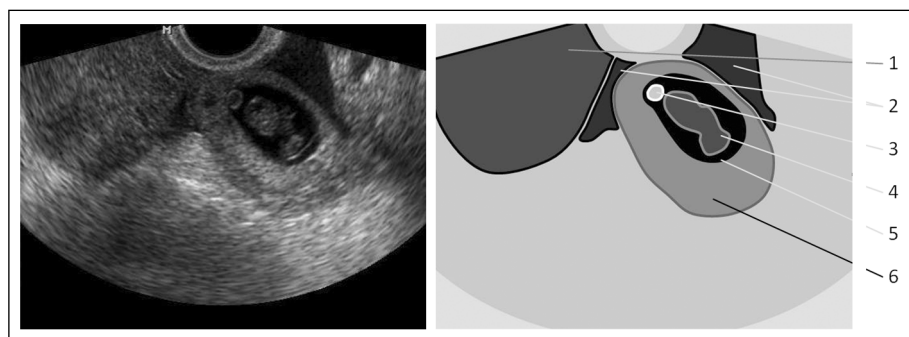
- 1 — Матка
- 2 — Эмбрион
- 3 — Полость плодного яйца
- 4 — Плодное яйцо

Рисунок 2. Внематочная (трубная) беременность 7 недель

Позади шейки матки определяется плодное яйцо с эмбрионом и желточным мешком. Изменения со стороны хориона отсутствуют.

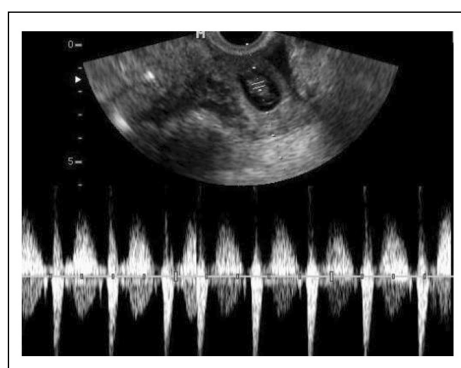
- 1 — Шейка матки
- 2 — Желточный мешок
- 3 — Полость плодного яйца
- 4 — Эмбрион
- 5 — Плодное яйцо

В режиме импульсно-волновой доплерографии определяется наличие сердечной деятельности.

Рисунок 3. Внематочная (трубная) беременность 7–8 недель

А. Слева от матки определяется маточная труба с плодным яйцом, внутри которой визуализируется эмбрион и желточный мешок. Видимые изменения со стороны хориона отсутствуют, однако, определяется свободная жидкость, что может свидетельствовать об угрозе прерывания беременности.

- 1 — Матка
- 2 — Свободная жидкость в полости малого таза
- 3 — Желточный мешок
- 4 — Эмбрион
- 5 — Полость плодного яйца
- 6 — Плодное яйцо



Б. В режиме импульсно-волновой доплерографии определяется наличие сердечной деятельности.

визуализируется в виде эхогенного кольца, гипоехогенной или анэхогенной кисты, а при цветовой доплерографии — в виде «огненного кольца», причем в 70–85 % случаев трубных ЭБ только с одной стороны, что является достоверным признаком. Скорость кровотока при этом в жёлтом теле ниже, чем скорость кровотока в ткани трофобласта.

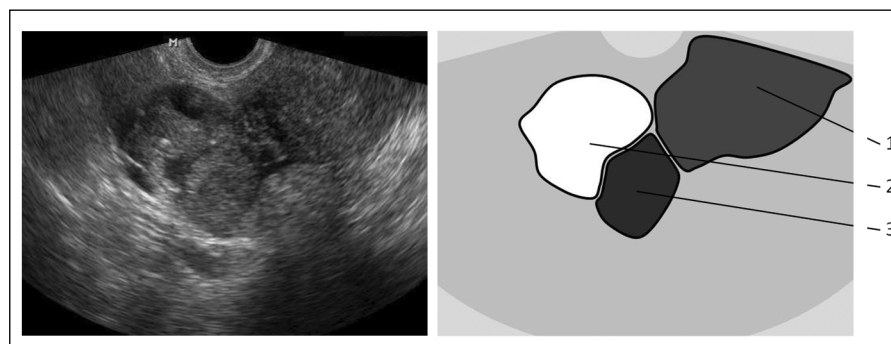
Следует отметить, что если имплантация происходит в проксимальном отделе маточной трубы, то беременность определяется, как близко расположенная к матке, что в некоторых случаях может создать трудности дифференциальной диагностики между нормальной и трубной беременностью.

В дугласовом пространстве (между маткой и прямой кишкой) может определяться кровь или эхогенная жидкость. Имеются указания, что при наличии небольшого количества её эктопическая беременность выявляется до 40 %, а при большом объёме — до 75 %. Если в дугласовом пространстве обнаружена кровь, то следует выполнить дополнительное исследование трансабдоминаль-

ным способом для оценки кармана Морисона. Это анатомическое пространство между фасцией Герота правой почки и глиссоновой капсулой. Исследование выполняется в положении супинации, и если в кармане Морисона обнаруживается кровь, то это означает, что ее количество превышает 500 мл [17, 18].

Согласно данным литературы, наиболее эффективным в ультразвуковой диагностике трубной беременности является сочетанное применение трансагинального исследования и цветовой доплерографии [2, 4]. Точность выявления в таких случаях превышает 90 %. И необходимо учитывать, что в 5–10 % случаев ультразвуковые признаки трубной беременности могут полностью отсутствовать. Само по себе наличие анэхогенной жидкости не является патологией и может быть обусловлено физиологической природой, тем не менее, наличие жидкости в виде «матового стекла» подразумевает наличие кровотечения. Гемоперитонеум в сочетании с трубной беременностью не является

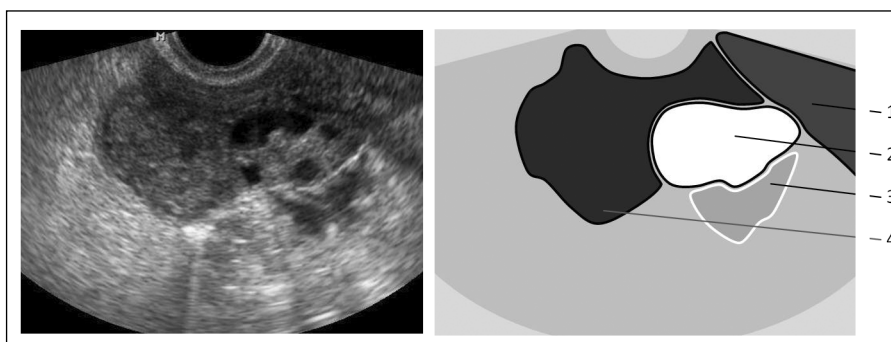
Рисунок 4. Внематочная (трубная) беременность



В полости маточной трубы определяется неоднородное содержимое без признаков дифференциации структур плодного яйца.

1 — Матка
2 — Яичник
3 — Маточная труба

Рисунок 5. Внематочная (трубная) беременность



В полости маточной трубы определяется неоднородное содержимое без признаков дифференциации структур плодного яйца.

1 — Матка
2 — Яичник
3 — Петли кишечника
4 — Маточная труба

подтверждением разрыва маточной трубы, но является на сегодняшний день противопоказанием для назначения метотрексата или принятия решения о выжидательной тактике.

Дифференциальную диагностику эктопической трубной беременности необходимо проводить с нормальной внутриматочной беременностью, интерстициальной беременностью (при которой гестационный мешок расположен эксцентрично, располагается в пределах 5 мм от серозной стенки матки) и образованиями придатков.

Ультразвуковая диагностика внутрубной эктопической беременности

Эктопическая беременность с локализацией в послеоперационном шраме (ЭБПШ)

Несмотря на то, что кесарево сечение выполняется довольно редко (1 на 1500–2000 беременностей), встречаемость ЭБПШ увеличивается. Это является, прежде всего, следствием увеличения частоты выполнения кесарева сечения, использования трансвагинального метода УЗИ диагностики и повышенное внимание врачей к данной патологии [17]. УЗИ критерием является обнаружение гестационного мешка, соединенного с пустой полостью матки и расположенного в нижне-передних отделах миометрия на уровне выполненного ранее кесарева сечения. При этом миометрий в рубце между гестационным мешком и мочевым пузырём истончен или отсутствует. Также отсутствует «симптом скольжения»: при нормальной беременности, когда оказывается давление датчиком на шейку матки, гестационный мешок скользит напротив эндоцервикального канала, тогда как при ЭБПШ этого не происходит.

При цветовой доплерографии отмечается выраженный перитрофобластический кровоток

вокруг гестационного мешка, характеризующийся низким сопротивлением и высокой скоростью. При этом необходимо исключить факт инвазии в мочевой пузырь, для чего при наличии подозрений рекомендуется выполнение магнитно-резонансной томографии.

При ультразвуковом исследовании при подозрении на ЭБПШ во избежание ложного диагноза необходимо установить факт отсутствия осложнений при выполнении предшествующего кесарева сечения, таких, как приращение, врастание или прорастание плаценты, её предлежание или разрыв.

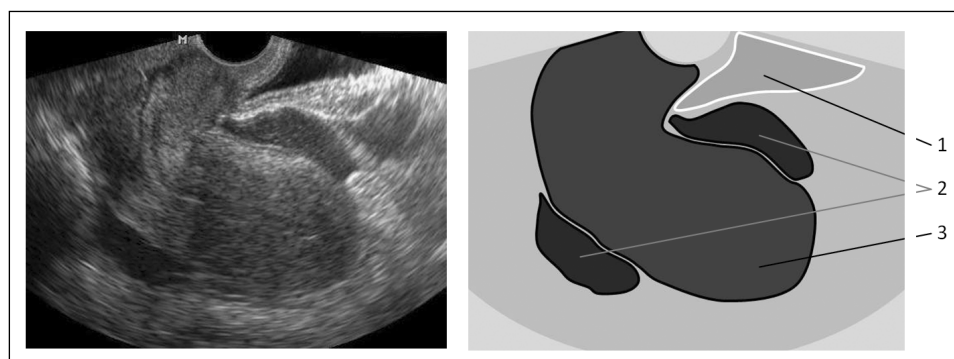
Дифференциальную диагностику ЭБПШ проводят с трубной беременностью, патологиями рубца после кесарева сечения и аденомиозом.

До сих пор не существует определенного мнения по ведению больных с ЭБ данного типа. Лечение сводится к хирургическим вмешательствам, при которых врачи должны быть готовыми к массивным кровотечениям [9]. Такие операции рекомендуется выполнять под контролем ректального УЗИ.

Яичниковая эктопическая беременность

По данным литературы частота яичниковой ЭБ составляет 1–6 % от всех видов ЭБ [2, 4, 8]. Она является следствием оплодотворения неовулировавшей яйцеклетки или вторичной имплантации выше места овуляции. В отличие от трубной ЭБ яичниковая не связана с воспалительными заболеваниями малого таза и бесплодием. Единственным фактором риска является использование внутриматочного контрацептивного устройства. Патологически измененное желтое тело, формирующее кисту, стало причиной множества диагностических ошибок в прошлом, напоминая по УЗИ картину герминогенные опухоли и другие патологии яичников [2–4, 20]. Высокая клиническая настороженность

Рисунок 6. Свободная жидкость в малом тазу



При трансвагинальном исследовании вокруг матки определяется свободная жидкость с густой взвесью акустически плотных частиц (кровь).

- 1 — Мочевой пузырь
- 2 — Свободная жидкость в полости малого таза
- 3 — Матка

в отношении данной патологии основывается на сочетании УЗИ признаков (в серошкальном режиме и доплеровском картировании) с постоянно увеличивающимся уровнем хорионального гонадотропного гормона в сыворотке крови. Примерно у трети женщин наблюдается гемодинамическая нестабильность. УЗИ диагностика основывается на обнаружении классической кисты с широким эхогенным наружным кольцом [2, 4, 8]. Лечение яичниковых ЭБ исключительно хирургическое

Шеечная эктопическая беременность

ЭБ в шейке матки является достаточно редкой патологией (1 на 10000 беременностей) и составляет менее 1 % от общего числа ЭБ. УЗИ диагностика основывается на обнаружении пустой полости матки с наличием характерной шейки в форме ствола. При этом гестационный мешок располагается ниже уровня маточных артерий, которые расположены выше закрытого внутреннего зева шейки, цервикальный канал визуализируется отдельно от мешка. Следует отметить, что при данном виде ЭБ достаточно часто визуализируется сердцебиение эмбриона. Как и в случае с ЭБПШ «симптом скольжения» отсутствует. Трофобласт при цветовой доплеровской картировке легко распознаётся по кольцевидному рисунку кровотока в эктопическом плодном яйце за счёт связи с артериальной системой вследствие богатого кровоснабжения шейки. Данное обстоятельство создаёт высокий риск массивного кровотечения при выскабливании шейки матки, поэтому чрезвычайно важно раннее установление диагноза, поскольку при своевременном обнаружении и лечении метотрексатом можно обойтись без хирургического вмешательства.

При шеечной беременности трансвагинальное сканирование рекомендуется дополнять трансабдоминальным с целью оценки формы и положения матки, состояния внутреннего зева, местоположения мочевого пузыря и состояния его стенок. Кроме того, УЗИ трансабдоминальным способом при шеечной ЭБ позволяет исключить аборт в ходу и лучше визуализировать придатки.

Интерстициальная эктопическая беременность

Интерстициальная ЭБ является следствием имплантации плодного яйца в интрамуральном отделе маточной трубы. УЗИ диагностика основывается на обнаружении трофобластической ткани вне полости матки при отсутствии маточной беременности. Интерстициальные ЭБ окружены тонкой оболочкой миометрия. Как правило, осложнения при данной патологии возникают между 8 и 16 неделями геста-

ции из-за ограниченной способности миометрия к растяжению. Такие беременности характеризуются хорошей васкуляризацией, получая притоки из яичниковых и маточных артерий и осложняются профузными кровотечениями.

Основными ультразвуковыми признаками интерстициальной беременности являются: расположение плодного яйца в толще миометрия; наличие эхогенной линии, идущей от миометрия к эктопически расположенному гестационному мешку, локализуемому высоко в своде матки; толщина миометрия менее 5 мм. Эмбрион и гестационный мешок могут достигать крупных размеров. В тех случаях, когда гестационный мешок имеет вид эхогенного образования в роге маточной трубы, может наблюдаться сочетанная картина наличия трофобласта и гематомы.

При цветовой доплерографии определяется выраженная васкуляризация трофобласта, имеет место яркий кровоток как в энергетическом, так и в импульсном режимах. Импульсная доплерография демонстрирует кровоток с высокой скоростью и низким сопротивлением, также могут наблюдаться дугообразные сосуды по внешней трети миометрия. Кроме того, согласно данным литературы, дополнительную информацию даёт применение трёхмерного ультразвука.

Гетеротопическая эктопическая беременность

Гетеротопическая ЭБ встречается очень редко (1 на 10000–50000). Основным ультразвуковым критерием служит обнаружение двух отдельных плодных яиц, одно из которых имплантировано в полость матки, второе — эктопическое. Ранняя диагностика гетеротопической ЭБ важна тем, что при своевременном хирургическом лечении удаётся сохранить маточную беременность, поэтому при подозрении на гетеротопическую беременность специалист ультразвуковой диагностики должен выполнить следующие шаги: установить факт наличия внутриматочной беременности; осуществить поиск эхогенной свободной жидкости, наличия объёмного или кольцевидного образования в придатках; посредством цветовой доплерографии оценить характер кровотока, выявить или исключить симптом «огненного кольца», поскольку в случае ЭБ малых размеров данный признак может быть единственным; исключить наличие «пустого» гестационного мешка, имитирующего нормальную беременность; исключить внутриматочную многоплодную беременность при удвоении матки, наличии двурогой матки или внутриматочных перегородок.

Брюшная эктопическая беременность

Плодное яйцо в связи с высоким инвазивным потенциалом ткани трофобласта и наличием сообщения между маточными трубами и брюшной полостью может имплантироваться в брюшной полости. Данный вид ЭБ встречается примерно в 1 % случаев. Как правило, имплантация происходит недалеко от матки, однако описаны случаи ЭБ в печени, селезенке, диафрагме и брыжейке кишечника. В случае брюшной ЭБ трансвагинальное сканирование не позволяет выявить наличие гестационного мешка с наличием эмбриона или плода за исключением его расположения в полости малого таза, однако позволяет заподозрить её по факту наличия «пустой» матки с утолщенным эндометрием, отсутствием изменений в области придатков, отсутствием признаков ЭБ иных локализаций. В таких случаях рекомендовано выполнение трансабдоминального УЗИ, которое позволяет выявить наличие гестационного мешка, эмбриона или плода в брюшной полости с отсутствием нормального гипозехогенного ободка миометрия. Следует отметить, что брюшная ЭБ может быть ошибочно принята за внутриматочную, однако отличительными особенностями при трансабдоминальном сканировании являются близость частей плода к передней брюшной стенке матери и отсутствие нормального утолщения стенки матки, особенно в области плацентарного ложа.

В отечественной и зарубежной литературе встречаются упоминания о рождении доношенных детей при брюшной ЭБ. Следует отметить, что, согласно этим данным, тактика ведения брюшной ЭБ зависит от сроков обнаружения: если правильная диагностика осуществлена в течение первого триместра, речь идёт о прерывании путём использования метотрексата или, при наличии кровотечения, хирургического удаления плода; во втором триместре показано хирургическое удаление плода, за исключением последних недель, когда, как и в третьем триместре, в зависимости от состояния матери, может быть предпринята выжидательная тактика до достижения плодом жизнеспособности, однако при первых признаках внутрибрюшного кровотечения необходимо выполнить срочное родоразрешение. При выборе врачом-акушером подобной тактики выполнение регулярного ультразвукового обследования позволяет скорректировать ведение таких беременных и повышает шансы на благополучный исход.

Заключение

Подводя итог данному обзору, следует указать, что проблема диагностики ЭБ не теряет своей ак-

туальности. УЗИ диагностика данной патологии трансвагинальным способом не только является современным, но и должна стать базовым диагностическим стандартом для всех подразделений, занимающихся УЗИ диагностикой беременных на ранних стадиях. Ранняя УЗИ диагностика ЭБ позволяет снизить смертность, частоту хирургических вмешательств и дает возможность проведения своевременного консервативного лечения. Большинство ЭБ могут быть достоверно диагностированы с помощью трансвагинального УЗИ, однако существуют указания на то, что наиболее перспективной является комбинация современных методик УЗИ и магнитно-резонансной томографии.

Литература

1. Гуриев Т.Д., Сидорова И.С. Внематочная беременность. М., Практическая медицина, 2007. — 96 с.
2. Хачкурузов С.Г. Ультразвуковая диагностика внематочной беременности. М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 448 с.
3. Труфанов Г.Е., Панов В.О. Лучевая диагностика в гинекологии: руководство для врачей. СПб, ЭЛБИ-СПб, 2008. — 592 с.
4. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Т. 1. акушерство. М., Медпресс-информ, 2011. — 720 с.
5. Mathlouthi N., Slimani O., Fatnassi A. et al. Ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy: Prospective study about 200 cases // TunisMed. — 2013. — Vol. 91, № 4. — P. 254–257.
6. Shennon A.H. Recent developments in Obstetrics // Br. Med. J. — 2003. — № 327. — P. 604–608.
7. Dialani V. et al. Ectopic pregnancy: a review. Ultrasound Q. — 2004. — Vol. 20, № 3. — P. 105–117.
8. Comstock C., Huston K., Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies // Obstet Gynecol. — 2005. — № 105. — P. 42–45.
9. Fylstra D.L. Ectopic pregnancy within a cesarean scar: a review Obstet. Gynecol // Surv. 2002. — № 57 — P. 537–543.
10. Tulandi T. et al. Interstitial pregnancy: results generated from the Society of Reproductive Surgeons registry // Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 103, № 1. — P. 47–50.
11. Егорова А.Т., Филиппов О.С., Ткаченко В.И. Доношенная эктопическая (брюшная) беременность живым ребенком // Акушерство и гинекология. — 2004. — № 6. — С. 56–57.
12. Lewis G. Saving Mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom // BJOG. — 2011. — № 118 (suppl 1). — P. 1–205.
13. Hillis S.D., Owens L.M., Marchbanks P.A. et al. Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory

disease // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — № 176. — P. 103–107.

13. *Condous G.* The management of early pregnancy complications // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. — 2004. — № 18. — P. 37–57.

14. *Серова В.Н.* Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии. Краткое руководство. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 256 с.

15. *Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А.* Внутриутробная инфекция: диагностика, профилактика и лечение. М:МЕДпресс-информ, 2008. — 32 с.

16. *Abrams B.J., Sukumvanich P., Seibel R. et al.* Ultrasound for the detection of intraperitoneal fluid: the role of Trendelenburg positioning // Am. J. Emerg. Med. — 1999. — № 17. — P. 117–120.

17. *Braffman B.H., Coleman B.G., Ramchandani P. et al.* Emergency department screening for ectopic pregnancy: a prospective US study Radiology. — 1994. — № 190. — P. 797–802.

18. *Michener C., Dickinson J.E.* Caesarean scar ectopic pregnancy: a single centre case series // ANZJOG. — 2009. — № 49. — P. 451–455.

19. *Grimes H.G., Nosal R.A., Gallagher J.C.* Ovarian pregnancy: a series 24 cases // Obstet Gynecol. — 1983. — № 61. — P. 174–180.

МРТ-ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМАМИ МАТКИ

Е.А. Павловская¹, С.А. Сосин², Е.А. Юхно², Г.Е. Труфанов², И.Е. Зазерская²

¹ ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Павловская Евгения Александровна — врач рентгенолог клиники рентгенологии и радиологии ВМА им. С.М. Кирова; *Сосин Сергей Андреевич* — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Юхно Елена Антоновна* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИГ функциональных и лучевых методов исследования в перинатологии научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Труфанов Геннадий Евгеньевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики Института сердца и сосудов ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Зазерская Ирина Евгеньевна* — доктор медицинских наук, заместитель директора научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии по научной работе, заведующая научно-исследовательской лабораторией репродукции и здоровья женщины научно-исследовательского института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail sunlife@yandex.ru (Сосин С.А.).

Резюме

Целью нашего исследования было оценить эффективность эмболизации маточных артерий у женщин с лейомиомами матки методом МРТ, а также выявить факторы, влияющие на результативность процедуры. Было обследовано 30 пациенток которым было выполнена магнитно-резонансная томография через 1 месяц и через 6 месяцев и через 1 год после ЭМА. Через 6 месяцев и через год после вмешательства определялось закономерное дальнейшее уменьшение размеров узлов и матки в среднем на 38 % и 40,8 % соответственно. В нашем исследовании у части пациенток имело место сочетание миомы матки и эндометриоза. При этом наблюдалась реваскуляризация миоматозных узлов через 6 месяцев после вмешательства и возобновление клинических симптомов.

Таким образом, магнитно-резонансная томография позволяет оценивать динамику изменения размеров матки и миоматозных узлов после проведения эмболизации маточных артерий. При предоперационном сканировании МРТ позволяет выявить факторы, влияющие на эффективность процедуры, такие как степень кровоснабжения опухоли и наличие сопутствующего эндометриоза, что может повлиять на тактику ведения таких пациенток.

Ключевые слова: МРТ, лейомиома, эмболизация маточных артерий.

MRI EVALUATION OF LONG-TERM EFFECTS OF UTERINE ARTERY EMBOLIZATION IN WOMEN WITH UTERINE LEYOMIOMAS

E.A. Pavlovskaya¹, S.A. Sosin², E.A. Yuhno², G.E. Trufanov², I.E. Zazerskaya²

¹ Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail sunlife@yandex.ru (Sergey A. Sosin — Researcher Laboratory of Reproduction and Women's Health Research Institute of Perinatology and Pediatrics).

Abstract

The aim of our study was to evaluate the efficacy of uterine artery embolization in women with uterine leiomyomas with MRI, and to identify factors that influence the effectiveness of the procedure. We examined 30 patients who underwent magnetic resonance imaging at 1 month, 6 months and 1 year after uterine artery embolization. After 6 months and a one year after the intervention there was a reduction in size of leiomyomas and the uterus by an average of 38 % and 40.8 %, respectively. In our study several patients had a combination of uterine fibroids and endometriosis. In these patients we observed revascularization of fibroids 6 months after the intervention, and the resumption of clinical symptoms.

Thus, magnetic resonance imaging allows to evaluate the dynamics of change in the size of the uterus and uterine fibroids after uterine artery embolization. Preoperative MRI scan reveals the factors that influence the effectiveness of the procedure, such as the degree of tumor blood supply and the presence of endometriosis, which can affect the treatment tactics in these patients.

Key words: MRI, leiomyoma, uterine artery embolization.

Статья поступила в редакцию 01.07.13, принята к печати 13.07.13.

Лейомиомы матки представляют собой наиболее распространенную опухоль малого таза у женщин, и по различным данным встречаются у 20–30 % всех женщин репродуктивного возраста [1–4]. Частота возникновения миомы матки, по данным отечественных авторов, составляет 15–17 % у женщин старше 30 лет и 30–35 % у женщин, достигших пременопаузального возраста [5, 6]. Наиболее частой патологией, сопутствующей миоме матки, является внутренний генитальный эндометриоз (аденомиоз). Сочетание миомы матки и аденомиоза встречается в 50–85 % наблюдений [7]. Клинически сочетание данных патологических состояний проявляется кровотечениями, хроническими тазовыми болями, синдромами сдавления, что приводит к снижению качества жизни пациенток [1–6]. При отсутствии аденомиоза клинические проявления миом присутствуют у 10–20 % женщин [4, 8, 9] и включают меноррагию, боли, учащенное мочеиспускание, констипацию и анемию.

Магнитно-резонансная томография на сегодняшний день является наиболее точным методом лучевой диагностики в аспекте выявления, локализации и типирования лейомиом матки, превосходя в чувствительности более распространенное ультразвуковое сканирование [10]. В отличие от УЗИ, при котором малые размеры сонографического окна не позволяют адекватно оценивать увеличенную матку, МР-исследование не ограничено объемом органа, а также его качество не зависит от индекса массы тела женщины и дисторсии органов малого таза при спаечном процессе.

Целью нашего исследования было оценить эффективность эмболизации маточных артерий

у женщин с лейомиомами матки методом МРТ, а также выявить факторы, влияющие на результативность процедуры.

Нами было обследовано 30 пациенток с лейомиомами матки различной локализации, которым было выполнена магнитно-резонансная томография на аппарате с напряжённостью магнитного поля 1,5 Тл. Исследование проводилось с использованием T1 и T2 взвешенных стандартных последовательностей, а также последовательностей с использованием функции жироподавления. Для оценки размеров и локализации миоматозных узлов срезы располагались по осям матки. Интенсивность кровоснабжения узла оценивалась путем применения внутривенного контрастного усиления препаратом на основе гадолиния. В дальнейшем всем пациенткам была выполнена эмболизация маточных артерий путем катетеризации бедренной артерии под местной анестезией и введения гранул ПВА.

Всем пациенткам было выполнено МРТ малого таза с контрастным усилением через 1 месяц и через 6 месяцев после проведения манипуляции. У 10 пациенток имел место длительный срок наблюдения с проведением МРТ-контроля через 1 года после ЭМА.

У всех пациенток наблюдалось уменьшение объема матки и размеров миоматозных узлов после ЭМА. Через месяц после вмешательства на нативных МР-изображениях определялись признаки некроза узла — картина геморрагической дегенерации миомы вследствие ишемии (рис. 1), а также уменьшение размеров узлов в среднем до 13,65 %.

Рисунок 1. Пациентка П., 47 лет. Поперечный срез через среднюю треть тела матки, Т2-ВИ (а) и Т1-ВИ (б). Полость матки деформирована (отмечена короткими черными стрелками), определяются 3 миоматозных узла субмукозной локализации с признаками геморрагической дегенерации (отмечены длинными белыми стрелками). На Т2-ВИ (а) узлы характеризуются однородным гипоинтенсивным МР-сигналом, на Т1-ВИ (б) определяется отложение гемосидерина по периферии крупных образований в виде гипоинтенсивного ободка

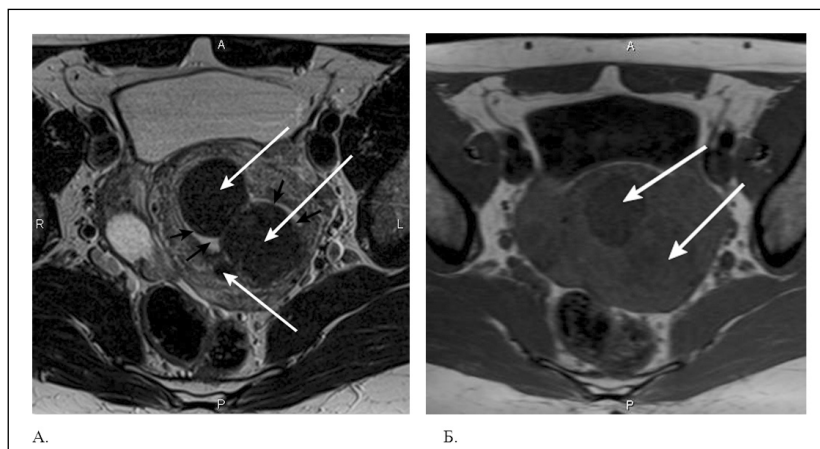


Рисунок 2. Пациентка К. 44 года. Сагиттальный срединный срез через тело и шейку матки Т1-ВИ с функцией жироподавления, с введением контрастного препарата. Длинной белой стрелкой указана интрамурально-субмукозная лейомиома, не накапливающая контрастный препарат. Определяется серповидная копремированная полость матки (короткие черные стрелки)



При введении контрастного препарата его накопления не определялось (рис. 2).

В типичном случае, через 1, 6 месяцев и через год (рис. 3) после вмешательства определялось закономерное дальнейшее уменьшение размеров узлов и матки в среднем на 38 % и 40,8 % соответственно, что соотносится с данными иностранных авторов [11].

Так как эффективность процедуры эмболизации, прежде всего, зависит от степени кровоснабжения лейомиом, после ЭМА в большей степени уменьшается диаметр наиболее васкуляризированных узлов. В целом, можно отметить, что лейомиомы клеточного типа изменялись больше, чем опухоли с признаками гиалиновой, кистозной и миксоидной дегенерации. Степень васкуляризации оценивалась

по интенсивности накопления парамагнитного контрастного препарата.

Так, нами было отмечено, что размеры миоматозных узлов с гиалиновым типом дегенерации, которые по данным МРТ характеризовались гипоинтенсивным МР-сигналом на Т1 и Т2-ВИ (рис. 3а или 4), а также умеренным накоплением парамагнитного контрастного препарата, уменьшались в наименьшей степени.

Важным фактором, влияющим на успешность ЭМА, по данным литературы, является наличие сопутствующего эндометриоза, которое в настоящее время не является противопоказанием к проведению данного вида лечения [11, 13, 14].

В нашем исследовании участвовали женщины с сочетанной патологией — миомами матки

Рисунок 3. Пациентка К., 45 лет. Парасагиттальный срез через тело матки, T2-ВИ.
Стрелкой указан миоматозный узел в динамике до ЭМА (а), через 1 месяц (б),
6 месяцев (в) и год (г) после ЭМА. Отмечается уменьшение объема узла
(на изображениях указан только продольный размер)

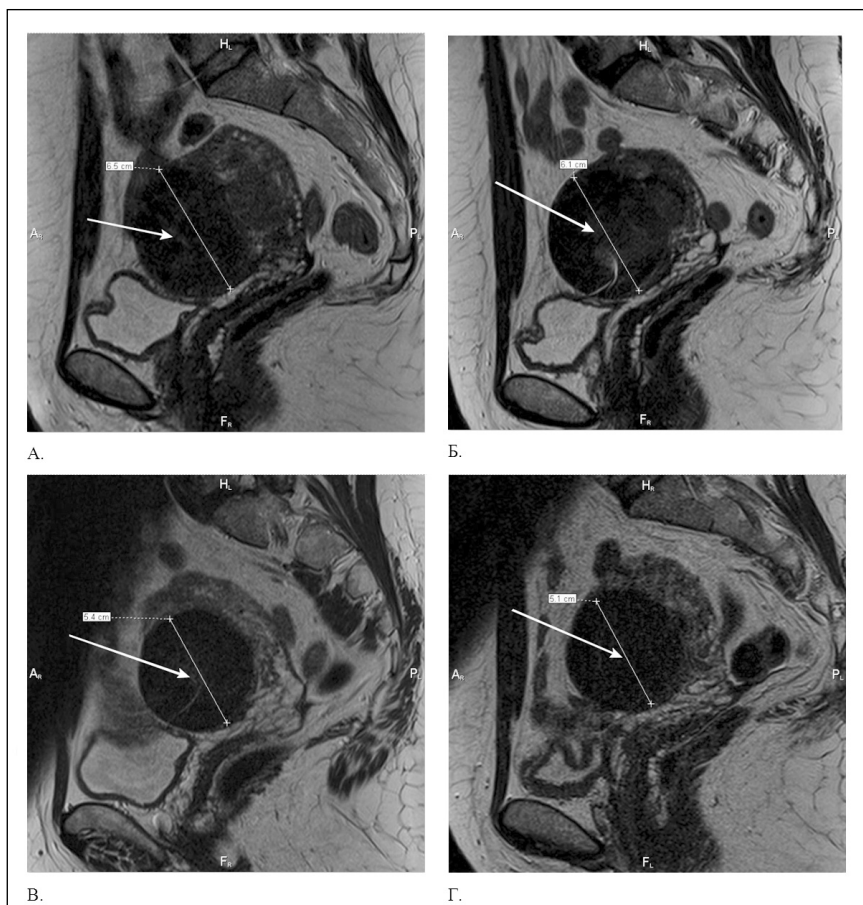


Рисунок 4. Пациентка К, 45 лет. Сагиттальный срез через тело матки, T2-ВИ.
Стрелками указаны миоматозные узлы с признаками гиалиновой дегенерации по передней стенке матки



Рисунок 5. Пациентка П., 41 год. Сагиттальный срез через тело матки, T1-ВИ с жироподавлением и введением контрастного препарата. Исследование выполнено через 1 месяц (А) и 6 месяцев (Б) после ЭМА. Определяются множественные миоматозные узлы по передней стенке матки и в области дна, не накапливающие контрастное вещество через 1 и 6 месяцев после вмешательства. Стрелками указаны миомы по задней стенке матки с отсутствием накопления ими контрастного препарата через 1 месяц и признаками реваскуляризации через 6 месяцев после ЭМА

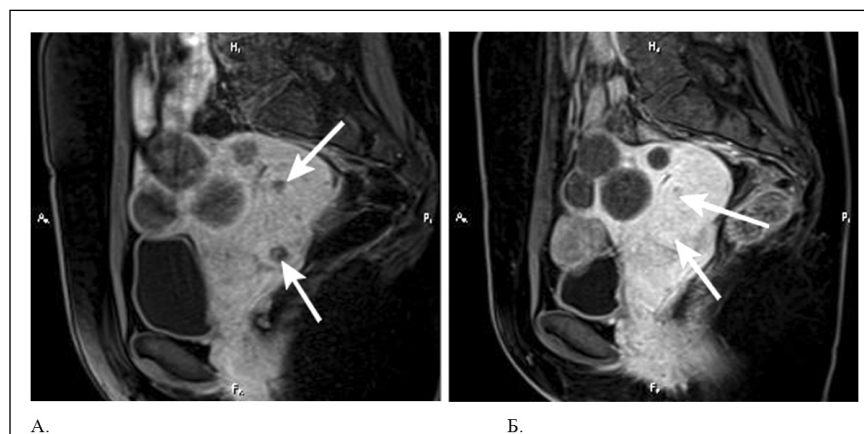


Рисунок 6. Пациентка П., 41 год. Срединный сагиттальный срез через тело матки, T2-ВИ. Стрелкой указан участок аденомиоза по задней стенке матки, характеризующийся преимущественно гипоинтенсивным МР-сигналом с гиперинтенсивными включениями, соответствующим эндометральным железам



и эндометриозом. На фоне отчетливой положительной динамики клинических проявлений и МРТ-картины у большинства пациенток, в одном случае наблюдалась реваскуляризация части миоматозных узлов через 6 месяцев после вмешательства. Данный процесс в первую очередь проявился появлением жалоб, а также ациклических кровотечений в первый месяц после ЭМА. Кроме того, при МР-контроле через 6 месяцев реваскуляризация миом проявилась накоплением ими контрастного препарата. Следует отметить, что у данной пациентки отмечалось отсутствие накопления контрастного препарата через 1 месяц после ЭМА, а также постепенное уменьшение

объема матки и узлов через 6 месяцев после вмешательства (рис. 5).

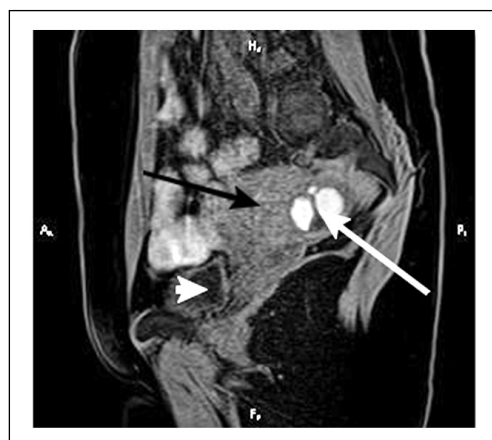
У данной больной также имел место эндометриоз в виде кист обоих яичников, а также очаговый аденомиоз по задней стенке матки (рис. 6, 7 и 8).

В данном случае, миоматозные узлы, подвергшиеся реваскуляризации, также располагались по задней стенке органа. На примере данной пациентки можно наблюдать, при наличии сопутствующего аденомиоза или наружного генитального эндометриоза эффективность процедуры значительно меньше, что возможно обусловлено наличием дополнительных путей кровоснабжения миоматозного

Рисунок 7. Пациентка П., 41 год. Аксиальный срез через тело матки, нативное T1-ВИ с функцией жироподавления. Черной стрелкой указано тело матки. К задней стенке тела матки тесно прилежат яичники с эндометриоидными кистам, характеризующимися гиперинтенсивным МР-сигналом за счет геморрагического содержимого (указаны белыми стрелками)



Рисунок 8. Пациентка П., 41 год. Парасагиттальный срез через правый яичник, нативное T1-ВИ с функцией жироподавления. Черная стрелка указывает на полость матки, короткая белая стрелка обозначает мочевой пузырь. Длинная белая стрелка указывает на эндометриоидные кисты правого яичника, характеризующимися гиперинтенсивным МР-сигналом за счет геморрагического содержимого



узла, прилежащего к участку аденомиоза или очагу наружного эндометриоза

Таким образом, магнитно-резонансная томография позволяет оценивать динамику изменения матки и лейомиом после проведения эмболизации маточных артерий. При предоперационном сканировании МРТ позволяет выявить факторы, влияющие на эффективность процедуры, такие как степень кровоснабжения опухоли (ее МР-структура) и наличие сопутствующего эндометриоза, что может повлиять на тактику ведения таких пациенток, в том числе способствовать назначению гормональной терапии. Таким образом, вопрос о стратегии лечения пациенток с сочетанной патологией требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Hillard P.J.A., Berek J, et al. Benign diseases of the female reproductive tract: symptoms and signs. Novak's gynecology, 13th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. — 2002. — P. 351–420.
2. AKishimoto K., Hahn W., Jha R.C., Togashi K., Spies J.B. Comparison of Uterine Peristalsis Before and After Uterine Artery Embolization at 3-T MRI // A.J.R. — 2011. — P. 196.
3. Wallach E.E., Thompson J.D., Rock J.A. et al. Manometry. Te Linde's Operative Gynecology, 7th ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott. — 1992. — P. 47–62.
4. Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C., Schaefer M., Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women // BMC Women's Health. — 2012. — Vol. 12. — P. 6.

5. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению больных лейомиомой матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 400 с.

6. Сидорова И.С., Унянц А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста // *Акушерство, гинекология, репродукция*. — 2012. — Т. 6, № 4. — С. 22–28.

7. Ландеховский Ю.Д. Клинико-патогенетическое обоснование тактики ведения больных миомой матки // *Дисс. д.м.н.* — М., 1988.

8. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). — М.: Медицинское информационное агентство, 2002. — 256 с.

9. Тихомиров А.М., Олейник Ч.Г., Лубнин Д.М. Тактика лечения больных миомой матки. Методическое пособие для врачей акушеров-гинекологов. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 176 с.

10. Hubert J., Bergin D. Imaging the Female Pelvis: When Should MRI be Considered? // *Appl. Radiol.* — 2008. — Vol. 37, № 1. — P. 9–24.

11. Firounza K., Ghanaati H. et al. Uterine artery embolization in 101 cases of uterine fibroids: do size, location and number of fibroids affect therapeutic success and complications? // *Cadiovasc. Interv. Radiol.* — Vol. 31, № 3. — P. 521–526.

12. Moss J.G., Cooper K.G. et al. Randomized comparison of uterine artery embolization with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results // *BJOG*. — 2011. — Vol. 118, № 8. — P. 936–944.

13. The Royal College of Radiologists and the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical recommendations on the use of uterine artery embolisation in the management of fibroids. Second edition. London: The Royal College of Radiologists. — 2009.

14. Hovsepian D.M., Siskin G.P., Bonn J., Cardella J.F., Clark T.W. et al. CIRSE and SIR Standards of Practice Committees. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2009.

КОМПЛЕКСНАЯ ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ У БЕРЕМЕННОЙ

В.В. Ветров, Г.Г. Бараташвили, Д.О. Иванов, Н.В. Пугина, С.В. Сидоркевич, В.Е. Васильев

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Ветров Владимир Васильевич — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ физиологии и патологии беременности и родов института перинатологии и педиатрии; Бараташвили Георгий Григорьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением клинической трансфузиологии; Дмитрий Олегович Иванов — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; Пугина Наталья Вячеславовна — кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог отделения клинической трансфузиологии; Сидоркевич Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, главный трансфузиолог; Васильев Владимир Егорович — кандидат медицинских наук, заведующий НИЛ «Физиология и патология беременности родов» института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ.

Контактная информация: ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова д. 2 лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: (812) 272–89–69. E-mail: vetrovplasma@mail.ru (Ветров В.В.).

Резюме

В статье приводится клиническое описание лекарственного токсического гепатита у беременной, которой в 23–36 недель беременности комплексно и последовательно применили современные детоксикационные процедуры (всего 12 процедур: плазмообмен на криосорбированную аутоплазму № 5, плазмообмен на 5 % раствор альбумина № 1, каскадную плазмодифiltrацию № 6 в сочетании с фотомодификацией крови № 10) с хорошим клиническим эффектом и рождением здорового плода.

Ключевые слова: токсический гепатит, беременность, эфферентная терапия.

THE COMPLEX PROLONGATED EFFERENT THERAPY BY MEDICINAL TOXIC HEPATITIS IN PREGNANT WOMAN

V.V. Vetrov, G.G. Baratashvily, D.O. Ivanov, N.V. Pugina, S.V. Sidorkevich, V.E. Vasiliev

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2A Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Tel.: (812) 272–89–69. E-mail: vetrovplasma@mail.ru (Vasily V. Vetrov — PhD., senior researcher of physiology and pathology of pregnancy and childbirth Institute of Perinatology and Pediatrics).

Abstract

In article the presents clinical observation of cause medicinal toxic hepatitis by pregnant woman, wich by 23–36 of pregnancy are performed complex and consecutively the modern detoxication prucedures (twelve procedures: plasma exchange on cryosorption autoplasm № 5, plasma exchange on 5 solution of albumin № 1, cascaded plasmofiltration № 6 in complex fotomodification of blood № 10) with good clinical results for the mother and the fetus.

Key words: toxic hepatitis, pregnancy, efferent therapy.

Статья поступила в редакцию 02.07.13, принята к печати 12.07.13.

Для физиологической беременности характерна дискинезия желчевыводящих путей с двукратным увеличением объема желчного пузыря, с нарушением скорости его опорожнения от желчи, которая носит густую консистенцию [1]. При исходном, зачастую наследственном, нарушении функции гепатобилиарной системы у беременных возможно развитие клиники холестатического гепатоза, который можно рассматривать как проявление гестоза в виде начальной формы наиболее тяжелого его осложнения — хелп-синдрома [2]. Есть сообщение о высокой связи холестатического гепатоза у беременных с исходным вирусным поражением гепатоцитов [3].

Печень, наряду с другими жизненно важными функциями, осуществляет детоксикацию организма [4]. Однако, как показали современные исследования, даже в норме у беременных имеет место так называемый «физиологический эндотоксикоз», который клинически не проявляется вследствие напряжения функции систем естественной детоксикации системы мать-плацента-плод. При воздействии дополнительных неблагоприятных факторов возможен срыв функции этих систем с развитием клиники гестоза, в которой на первый план выходит картина поражения органа-мишени, в частности, печени [5, 6].

По нашему мнению многие профилактические и лечебные лекарственные схемы, назначаемые беременным, являются бесшумной, но чрезвычайно вредной для системы мать-плацента-плод «стрельбой из пушек по воробьям», с повреждением этой системы [7]. Так, широко рекламируемые, а, соответственно и назначаемые для постоянного применения беременным витаминно-минеральные комплексы способствуют развитию тяжелой ятрогенной патологии у новорожденных детей (макросомия, метаболический синдром, гипертензионный синдром и пр.) [8].

При передозировке лекарств, аллергической реакции на них, при поражении печени у беременных незаменимыми средствами являются эфферентные методы лечения, к которым относятся энтеросорбция, плазмаферез, фотомодификация крови ультрафиолетовыми, лазерными лучами и пр. [9].

Приводим собственное наблюдение.

Большая П.С., 24 лет, история родов № 313

Поступила 10 февраля 2012 г. по переводу из городского родильного дома № 9.

У матери пациентки при беременности, закончившейся родами, данных за холестатический гепатоз не было, но после рождения дочери отмечалась тяжелая кровопотеря, которую лечили переливанием донорской крови. В анамнезе у

беременной П.С. детские инфекции, хронический герпес, нейродермит, диатермокоагуляция псевдоэрозии шейки матки.

Беременность первая, в ее начале лечилась от вагинита, принимала препараты для беременных (эдевит, фолиевая кислота, магне В6, витамин Е). До беременности к эндокринологу не обращалась, но в 12 недель был выставлен диагноз диффузного нетоксического зоба 1 степени, гипотиреоз. В связи с этим эндокринологом был назначен препарат «Йодокромб 50/150» в таблетках. Вскоре на фоне этого лечения у женщины появились кожный зуд, горечь во рту, повысилась концентрация аминотрансферазы в сыворотке крови. С 13 недель беременности перорально принимала хофитол, эссенциале, зубикор. Однако, лечение не помогало и в 22 недели, когда уровни АЛТ и АСТ в крови достигли соответственно 349 ммоль/л и 194 ммоль/л, беременную госпитализировали в родильный дом с диагнозом холестатического гепатоза. Получала внутривенно традиционную терапию (инфузионные средства, хофитол, эссенциале и пр.). Консультирована гематологом, была диагностирована наследственная тромбофилия.

Недельное лечение гепатоза было безуспешным, самочувствие женщины и данные анализов ухудшались, вследствие чего несколько раз предлагалось прерывание беременности, от чего она отказывалась. В связи с неэффективностью лечения беременную перевели в Перинатальный центр «ФЦСКЭ им В.А. Алмазова».

При поступлении жалуется на кожный зуд, слабость, изжогу, горечь во рту, отсутствие аппетита, бессонницу («не сплю уже две недели из-за зуда»), потерю массы тела.

Общее состояние удовлетворительное, кожные покровы сухие, обычной окраски, со следами расчесов, больше на животе, руках и ногах. Склеры субиктеричны. АД 110/70 мм рт.ст., ЧСС 84 уд/мин. Тоны сердца ясные ритмичные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот увеличен за счет беременной матки, безболезненный. На уровне правой реберной дуги пальпируется чувствительный нижний край печени. Поколачивание в области почек безболезненное. Матка соответствует 23 неделям беременности, в нормальном тонусе. Сердцебиение плода отчетливое, 140 уд/мин. Выделения из половых путей слизистые.

Данные кардиокографии, доплеровского исследования плода без патологических признаков.

При УЗИ поджелудочной железы, надпочечников патологии не выявлено, при обследовании почек обнаружена пиелозктазия справа.

Данные УЗИ печени: экоструктура печени не изменена, данных за портальную гипертензию нет.

Таблица

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗОВ КРОВИ У ПАЦИЕНТКИ П.С. В ТЕЧЕНИЕ
ГЕСТАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Показатель		До лечения, 10 февраля	При выписке 29 марта	При выписке 20 апреля	После родов 20 мая
АЛТ, АСТ Билирубин общий, Билирубин непрямой	ммоль /л	835	439	165	293
		645	248	102	132
		28	16	12	21
		15	10	0	10,3
Фибриноген Общий белок	г/л	6,1	4,9	4,9	4,4
		63	62	64	64

Примечание: исходно и на фоне лечения показатели гемоглобина, тромбоцитов и прочих клинико-биохимических анализов крови были в пределах нормы.

Застойная густая желчь в желчном пузыре («замазкообразная желчь»).

Показатели анализа крови на амилазу, лактадегидрогеназу, липазу — на верхней границе нормы. Остальные анализы крови — см. таблицу.

В анализе мочи: белок 0,3 г/л, гиалиновые, зернистые цилиндры до 3–5 в поле зрения, скопления лейкоцитов до 250 в поле зрения, уробилирубиноген 70 ммоль/л, кетоновые тела 10 ммоль/л.

Осмотрена эндокринологом — данных за эндокринную патологию, в том числе и щитовидной железы, нет (гормоны щитовидной железы в норме).

После консилиума было решено, учитывая отказ женщины от прерывания беременности, провести ей курс эфферентной терапии в виде лазерного облучения крови в сочетании с криоплазмасорбцией (КПС), то есть, с плазмообменом (ПО) на очищенную при холодовой и гемосорбционной (сорбент СКН-2К-100) обработке аутоплазму в количестве пяти процедур через день-два.

Уже после первой процедуры фототерапии и КПС женщина отметила клиническое улучшение с уменьшением интенсивности кожного зуда, бессонницы, с частичным купированием других жалоб. На фоне терапии положительный клинический эффект нарастал, зажили следы расчесов на теле.

Показатели печеночных проб улучшились, но все-таки сохранялись на повышенных уровнях, поэтому больная консультировалась инфекционистом больницы им. Боткина, по первоначальному мнению которого также предполагался холестатический гепатоз.

При дополнительном обследовании ПЦР-реакции на вирусы гепатита В, С, герпес 6 типа, цитомегаловирус были отрицательными, антитела, к эритроцитам и митохондриям не выявлены.

Для уточнения диагноза 11.3.12 г. пациентке была выполнена биопсия печени. Ее результат: морфологическая картина токсического (лекарственного?) по-

ражения печени с явлениями умеренно выраженного внутриклеточного (центролобулярного) холестаза.

Сразу после проведения основного курса лечения (пять процедур КПС и десять ежедневных сеансов фототерапии) жалоб пациентка не предъявляла, но сохранялись повышенные уровни АЛТ и АСТ в крови.

При повторном консилиуме вновь решался вопрос о прерывании беременности. Больная отказалась и было решено продолжить эфферентную терапию в виде поддерживающих сеансов (одна процедура в 7–10 дней) каскадной плазмофильтрации (КПФ).

Следует отметить, что состояние женщины, как и ее плода, было удовлетворительным, но показатели АЛТ и АСТ в крови пациентки были стабильно повышенными (в пределах 400–450 ммоль/л и 250–300 ммоль/л) и даже имели тенденцию к увеличению, периодически возвращался кожный зуд. После каждого сеанса детоксикации уровни аминотрансфераз в крови снижались, как и интенсивность кожного зуда.

После проведения основного курса ЭТ и трех поддерживающих процедур КПФ, 29 марта 2012 года пациентку в удовлетворительном состоянии и с прогрессирующей беременностью выписали домой. При этом все анализы крови и мочи, кроме повышенного содержания аминотрансфераз в крови, были в норме.

Через неделю, 5 апреля 2012 года, П.С. поступила в перинатальный центр повторно с жалобами на кожный зуд. Показатели АЛТ и АСТ в крови были также повышенными, а прочие анализы крови, мочи были в пределах нормы. За две недели при данной, второй, госпитализации был проведен сеанс ПО на 5 % раствор альбумина и курс КПФ их трех процедур через два — три дня. Состояние женщины стабилизировалось, была выписана домой с прогрессирующей беременностью.

Рисунок 1. Полина П., 2 дня жизни



Поступила на роды в перинатальный центр 10 мая 2012 года на 37 неделе беременности. Беспокоил умеренный кожный зуд, в анализах крови были умеренно повышены уровни АЛТ и АСТ, состояние плода по данным кардиотокографии, УЗИ с доплерометрией было удовлетворительным. Родовая деятельность развилась спонтанно, роды произошли 18 мая естественным путем, осложнений не было. Родилась девочка массой тела 2950 грамм, длиной 50 см, с оценкой по Апгар 8/9 баллов.

В послеродовом периоде у женщины был кратковременный подъем уровней АЛТ и АСТ в крови, воспалительных осложнений не было. Неонатальный период у новорожденной протекал нормально. Мать и ее ребенок, получавший грудное вскармливание, были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на шестые сутки после родов. При обследовании через 14 месяцев после родов состояние женщины удовлетворительное, жалоб со стороны печени нет, ребенок растет и развивается нормально. В течение всего времени после родов, на 30 июля 2013 года, мать и ребенок ничем не болели. Анализы крови, в том числе печеночные анализы, у матери в норме. С ее слов, девочка растет спокойной, с хорошим аппетитом, вес набирала нормально. В целом ребенок очень активный, смывленный, веселый, подвижный, наблюдаются в обычной детской поликлинике, прививки получает по графику, без задержек и осложнений.

Таким образом, беременной без эндокринной патологии (судя по анализам и по заключению эндокринолога «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»), эндокринологом женской консультации безосно-

Рисунок 2. Полина П., 14 месяцев жизни



вательно был назначен препарат «Йодокомб 50/150». В аннотации к лекарству отмечено, что по показаниям данный препарат можно применять беременным, а побочные явления в виде «тахикардии, аритмии, стенокардии, тремора, чувства внутреннего беспокойства, бессоницы, гипергидроза, потери массы тела, диареи очень редки».

Реакция на прием препарата у беременной возникла в виде токсического поражения печени (подтверждено биопсией печени), которое расценивалось поначалу, как «холестатический гепатоз».

В той же аннотации отмечено, что при передозировке лекарства «Йодокомб 50/150» его следует отменить и с детоксикационной целью проводить больной плазмаферез. Именно аферезные методики и использовались пациентке П.С., так как многонедельная амбулаторная и стационарная традиционная терапия «холестатического гепатоза» была неэффективной. Только благодаря курсу мощной комплексной, последовательной эфферентной терапии (12 процедур аферезных технологий и 10 процедур фотомодификации крови) в течение 23–36 недель беременности с применением суперсовременных методов детоксикации удалось купировать печеночную недостаточность, стабилизировать состояние беременной и пролонгировать беременность с рождением здорового ребенка (рис. 1, 2).

Литература

1. *Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л.* Вирусные гепатиты у беременных. — М. — 1990. — 208 с.
2. *Ветров В.В., Иванова Ю.С., Васильев В.Е., Иванов Д.О.* HELLP-синдром в акушерской практике // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2012. — Т. 3., № 2. — С. 71–77.
3. *Harti A., Matar N., Bouaghard M. et al.* Liver Function disorders in patients with eclampsia // *Rev. Fr. gynecol. Obstet.* — 1996. — Vol. 91, № 5. — P. 237–240.
4. *Карпов О.И., Зайцев А.А.* Риск применения лекарств при беременности и лактации. — СПб., 1998. — 352С.
5. *Ветров В.В.* Гестоз с почечной недостаточностью: вопросы патогенеза, клиники и лечения: Автореф. Дисс. Докт. Мед.наук. — СПб., 1995.
6. *Пестряева Л.А., Юрченко Л.Н., Гетте И.Ф.* Определение веществ средней и низкой молекулярной массы в диагностике аутоиммунного энлдотоксикоза // *Мат. Всеросс. Науч.практ. конф. «Роль новых перинатальных технологий в снижении репродуктивных потерь»*. — Екатеринбург, 2001. — С. 136–138.
7. *Ветров В.В., Воинов В.А., Иванов Д.О.* Неосложненная преэклампсия. — СПб. — 2012. — 168 с.
8. *Кузнецова М.А.* Оправдана ли длительная витаминизация беременных? // *Бюлл. ФЦСКЭ им. В.А.Алмазова*. Тезисы 6 Междисциплинарной конв. по акушерству, перинатологии и неонатологии «Здоровая женщина — здоровый новорожденный». — 2011. — С. 64.
9. *Ветров В.В., Иванов Д.О., Дудниченко Т.А.* Эфферентная терапия у беременных с преэклампсией // *Российский иммунологический журнал*. — 2012. — Т. 6., № 2. — С. 199.

РОЛЬ ГИПЕРНАТРИЕМИИ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Д.О. Иванов, Ю.В. Петренко, Т.А. Федосеева

*ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия*

Дмитрий Олегович Иванов — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии; Юрий Валентинович Петренко — кандидат медицинских наук, заведующий научно — исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии; Татьяна Александровна Федосеева — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно — исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, лит. Б., Санкт-Петербург, 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Иванов Д.О.).

Резюме

В обзоре отражена роль натрия в формировании электролитного баланса у детей и новорожденных. Выделена роль питания у детей раннего возраста и новорожденных в предупреждении водно-электролитных нарушений. Представлены этиология и патогенез развития гипернатриемии. Также отмечено значение гипернатриемии в развитии патологии у детей и новорожденных.

Ключевые слова: педиатрия, новорожденные, водно-электролитные нарушения, гипернатриемия.

THE ROLE OF HYPERNATREMIA IN THE FORMATION OF PATHOLOGY IN CHILDREN AND NEWBORNS

D.O. Ivanov, Y.V. Petrenko, T.A. Fedoseeva

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: doivanov@yandex.ru (Dmitri O. Ivanov — director Institute Perenatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The survey reflected the role of sodium in the formation of electrolyte imbalance children and infants. A role of nutrition in children and infants in the prevention water-electrolyte violations. Presents the etiology and pathogenesis of the development of hypernatremia. Also the sides noted the significance of hypernatremia in the development of pathology in children and infants.

Key words: pediatrics, newborns, water-electrolyte disorders, hypernatremia.

Статья поступила в редакцию 02.06.13, принята к печати 15.06.13.

Натрий (Natrium) — химический элемент I группы периодической системы Д.И. Менделеева, порядковый номер 11, атомный вес 22,997.

Значение натрия в виде поваренной соли для человека известно давно. Еще знаменитый греческий географ Страбон в своей «Географии», написанной около 18 г. н. э., описывает получение поваренной соли из соляных источников и рассуждает о ее значении для человека. Одним из наказаний, влекущих за собой смерть, у африканских племен (цит. по Льюису Г.Г., 1867) было кормление преступников пищей, лишенной соли.

В 64 г. н. э. Диоскорид сообщил о получении соды и об ее применении в стекольном производстве. Химический состав соды определили С. Хермштедт и В. Розе в 1801 году.

Но только в 1807 году известный английский химик (по образованию фармацевт) Г. Дэви путем электролиза расплавленных солей и щелочей получил металлические натрий, калий, а в 1808 году барий, стронций, кальций, магний и достаточно подробно описал их свойства. Г. Дэви назвал калий потассием, а натрий — содием, но вскоре Д. Гильберт, издатель журнала «Annalen der Physik», предложил назвать новые металлы калием и натрием, а Й.Я. Берцелиус уточнил последнее название и предложил «натрий» (натрон — по-арабски «сода») [1].

В монографии «Основы учения о ребенке и особенностях его заболеваний» М.С. Маслова, изданной в 1928 году, в главах V и VI, посвященных особенностям обмена веществ у детей и вскармливанию, освещается роль и значение натрия для ребенка. Обсуждаются вопросы коррекции при возникновении его нарушений [2].

Как известно, поддержание нормального объема внеклеточной жидкости необходимо для сохранения как микро-, так и макроциркуляции. Значительное увеличение объема внеклеточной жидкости вызывает ее накопление, что клинически проявляется как отек. Поскольку часть жидкости проходит эндovasкулярно, то происходит увеличение объема циркулирующей крови, что может вызвать и/или усилить сердечную недостаточность. С другой стороны, значительное уменьшение «эффективного объема крови» приводит в конечном итоге к развитию шока за счет снижения венозного оттока и сердечного выброса, вазоконстрикции многих сосудов и недостаточности микроциркуляции, т. е. развитию или прогрессированию синдрома полиорганной недостаточности.

Второй процесс, в котором принимает участие натрий, — поддержание потенциала покоя клеточных мембран и возникновение потенциала

действия. Таким образом, натрий участвует в биоэлектрогенезе и обеспечивает электропроводность тканей организма.

Значение лабораторных исследований содержания натрия, особенно в практике интенсивной терапии, трудно переоценить, ибо, как гипонатриемия (< 124 ммоль/л), так и гипернатриемия (> 155 ммоль/л) ассоциированы с более высоким риском летального исхода у детей, перенесших тяжелую перинатальную патологию [3].

Примерно 70 % от общего натрия организма обменивается. Вероятнее всего, остальные 30 % адсорбируются на кристаллах гидроксипатита трубчатых костей [4]. Обмениваемый натрий находится в подвижном равновесии с натрием внеклеточной жидкости. Он представляет собой резерв, способный компенсировать снижение концентрации натрия внеклеточной жидкости при его потерях. Во внеклеточной жидкости на натриевые соли, главным образом хлористый натрий и бикарбонат натрия, приходится 90–95 % от общей концентрации частиц.

В физиологических условиях натрий поступает в организм в виде поваренной соли. Необходимо подчеркнуть, что натрий является единственным катионом, потребление которого человеком значительно превосходит физиологическую потребность в нем. Заметим, что у детей по сравнению с взрослыми имеются особенности минерального обмена, в том числе и натрия. Основная из них заключается в том, что поступление в организм минеральных веществ и их выведение не уравновешены между собой. Так, у новорожденных, особенно у недоношенных, отмечается больший размах колебаний концентрации натрия, да и других электролитов, в сыворотке крови. Попутно заметим, что эта особенность у новорожденных характерна не только для обмена веществ, но и для работы большинства функциональных систем организма. Так, в работе Н.П. Шабалова и соавт. [5] показано, что у «условно здоровых недоношенных» в норме размах колебаний уровня большинства прокоагулянтов и антикоагулянтов гораздо шире, чем у доношенных детей.

Определенная стабилизация уровня натрия в сыворотке достигается у детей старше 3 лет. Считают [6, 7], что это связано с особенностями осморегуляции, особенностями развития канальцевого аппарата почек, относительным гиперальдостеронизмом. Например, указывают [8], что одним из факторов, учитываемым при проведении инфузионной терапии у больного ребенка, должна являться «почечная толерантность», т. е. то максимальное количество ионов, которые почка может вывести в течение суток. У новорожденных [9] очищение от

Таблица 1

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫДЕЛЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПОЧКОЙ

Возраст	Натрий ммоль/л	Калий ммоль/л/ (24 × 1,73 м ²)	Хлор ммоль/л	Возраст	Натрий ммоль/л	Калий ммоль/л/ (24 × 1,73 м ²)
0–6 мес.	23 ± 11	26 ± 14	68 ± 41	0–6 мес.	23 ± 11	26 ± 14
6 мес. — 1 год	88 ± 30	88 ± 37	134 ± 37	6 мес. — 1 год	88 ± 30	88 ± 37
1–2 года	139 ± 45	127 ± 40	158 ± 37	1–2 года	139 ± 45	127 ± 40
2–3 года	86 ± 14	106 ± 12	67 ± 18	2–3 года	86 ± 14	106 ± 12
3–4 года	106 ± 17	135 ± 17	99 ± 40	3–4 года	106 ± 17	135 ± 17
4–5 лет	113 ± 29	131 ± 36	84 ± 28	4–5 лет	113 ± 29	131 ± 36
5–7 года	93 ± 47	89 ± 30	77 ± 22	5–7 года	93 ± 47	89 ± 30
7–11 года	109 ± 25	134 ± 51	65 ± 30	7–11 года	109 ± 25	134 ± 51
11–14 года	129 ± 29	118 ± 26	92 ± 27	11–14 года	129 ± 29	118 ± 26
Взрослые	50–130		20–70		50–130	

натрия составляет лишь 20 % от уровня взрослых при пересчете на поверхность тела. Более подробные данные у детей различного возраста приводит М.С. Игнатова [10] (табл. 1).

Еще более выраженные изменения происходят в ранний неонатальный период. На 7-е сутки жизни натрия с мочой выводится в 4–7 раз больше (!), чем в первые сутки жизни. Эти особенности необходимо учитывать не только при терапии, но и при вскармливании новорожденных, особенно недоношенных детей. Вскармливание может иногда рассматриваться как один из основных видов терапии.

Как известно, дегидратация, часто встречающаяся при различных патологических состояниях у новорожденных, может быть не только следствием потери воды, но и избыточным поступлением осмотически активных веществ, прежде всего натрия и глюкозы. Например, содержание натрия в коровьем молоке более чем в 3,5 раза больше, чем в «зрелом» женском. Осмотическая нагрузка усиливает потери воды с мочой и, таким образом, способствует дегидратации. Как уже указывалось, у грудных детей концентрационная способность почек снижена. Следовательно, реальная осмотическая нагрузка смесей для вскармливания существенно отличается от расчетной. Установлено, что потери воды при кормлении коровьим молоком в три раза больше, чем при кормлении грудным молоком [11]. Поэтому при увеличении потерь воды, например при лечении инотропными препаратами, осмотическую нагрузку на почки необходимо свести к минимуму, чтобы избежать гипертонической дегидратации и развития гипернатриемии.

Еще на одну проблему, связанную с этим, обращают внимание американские педиатры [12]. Целью своего исследования они поставили выяснение вопроса о связи грудного вскармливания и

гипернатриемии (гипернатриемия, ассоциированная с грудным вскармливанием). Авторы отмечают, что в последние десятилетия в мировой литературе [13–16] появилось достаточно большое количество исследований, указывающих на большую роль гипернатриемии в развитии внутричерепных кровоизлияний, тромбозов сосудов головного мозга у новорожденных, а следовательно, и неонатальной летальности. При этом некоторые исследователи отмечают, что гипернатриемия чаще развивается у новорожденных детей, находящихся на грудном вскармливании [17, 18]. Учитывая два вышеприведенных обстоятельства, выяснение причин неонатальных гипернатриемий, конечно, имеет большое значение.

Авторы приводят данные обследования 3 718 новорожденных детей, поступивших в детскую больницу г. Питсбурга за 5 лет. Гипернатриемия как окончательный основной диагноз была зарегистрирована у 1,9 % госпитализированных детей. Кроме того, М.Л. Moritz с соавторами обращают внимание на то, что основным критерием исключения из выборки была гипернатриемия, происхождение которой могло быть объяснено другими причинами, а не грудным вскармливанием ребенка [12]. При этом наиболее часто встречающимся синдромом у новорожденных с гипернатриемией, ассоциированной с грудным вскармливанием, была гипербилирубинемия (у 81 %). Авторы исследования подчеркивают, что у 63 % детей из данной группы первоначально был заподозрен диагноз «сепсис», и у 51 % проводилась антибиотикотерапия. Заметим, что даже при подозрении на «сепсис» за рубежом не сразу назначают антибиотики. Проводят дополнительное обследование. Контрольную группу составили 21 158 новорожденных, находившихся на грудном вскармливании, но не имевших гипернатриемии.

При анализе полученных показателей у обследованных групп оказалось, что дети, имевшие гипернатриемию, чаще рождались от первой беременности, с более низкой массой тела, 90 % матерей были выписаны из родильного дома в течение 48 часов после родов. В неонатальном периоде более 73 % детей, с развившейся в последующем гипернатриемией, имели потерю массы тела больше 10 % (при этом только у 5,7 % новорожденных на это было обращено внимание врача). Средняя пиковая концентрация натрия в плазме составила 153 ммоль/л (диапазон 150–177 ммоль/л). Все дети получали инфузионную терапию. Среднее время достижения стабилизации уровня натрия в плазме составило 18 часов (диапазон от 1 до 80 часов). У одного ребенка развился судорожный синдром, связанный с быстрой коррекцией гипернатриемии. У четырех, по данным методов лучевой диагностики, имелись повреждения ЦНС, у одного — субэпендимальное кровоизлияние. Среднее время нахождения в стационаре трое суток (диапазон 1–10 дней). В заключение авторы исследования подчеркивают, на наш взгляд, несколько интересных моментов. Во-первых, что выявленная ими частота гипернатриемии, вероятно, занижена. Во-вторых, что не грудное вскармливание приводит к развитию гипернатриемии, а его нарушения, и, прежде всего, недостаток грудного молока. В-третьих, что клинические признаки дегидратации у большинства детей отсутствовали. В-четвертых, что у большинства детей выставлялся диагноз «сепсис», проводилась ненужная, неадекватная терапия и обследования, включая проведение люмбальной пункции, и назначение антибиотиков. В-пятых, учитывая увеличивающееся количество женщин, кормящих грудью, недостаточный контроль педиатров за вскармливанием и весом новорожденных, авторы прогнозируют увеличение количества детей с гипернатриемией, с тяжелыми неврологическими последствиями или даже смертельными исходами в США.

Вышеперечисленные физиологические особенности ограничивают осмо- и волюморегуляцию у новорожденных детей, особенно недоношенных. Более того, имеющиеся особенности почечных механизмов, регулирующих процесс концентрирования мочи (противоточно-обменная система

петли Генле у преждевременно родившихся детей развита недостаточно [19], как мы уже указывали, ограничивают их реакции как на ограничение воды, так и на нагрузку поваренной солью. Считают, что именно этими особенностями объясняется широкий диапазон (до 50 мосм/л) колебаний осмотического давления крови, а также склонность к развитию состояний дегидратации [20].

К.К. McQuillen и А.С. Anderson приводят более узкие значения диапазона осмотического давления у детей, но и, по их данным, он все-таки значителен [21]. Так, средние показатели у детей составили $284,2 \pm 6,9$ мосм/л, а диапазон колебаний — 265–311 мосм/л. Авторы также указывают, что осмолярный промежуток, то есть показатели, полученные с помощью математических формул (осмолярность) отличались от полученных на осмометре (осмоляльность), в среднем на 22 мосмоль/л. Обсуждая возможные ошибки при использовании расчетных методов, К.К. McQuillen и А.С. Anderson отмечают, что во всех используемых формулах, исследователи исходят из того, что полярные вещества полностью диссоциируют. Но, например, как было установлено F.J. Gennari [22], NaCl диссоциирует только 93 %, хотя при расчетах исходят из 100 %-й диссоциации вещества, сыворотка крови является водным раствором только на 93 %, хотя в формулах ее считают 100 %-й водой и т. д.

Еще одной особенностью новорожденных, связанной с минеральным обменом, является содержание внутриклеточного натрия. Как указывает И.М. Воронцов [6], внутриклеточное содержание натрия у детей гораздо выше, чем у взрослых. Связывают это с особенностями функционирования «натриевого насоса». На это же указывают данные Н. Dominich, полученные в 1978 году (табл. 7.5) [23]. Другие исследователи [24, 25], приводят еще более высокие концентрации натрия в эритроцитах недоношенных новорожденных первых двух месяцев жизни: $25 \pm 0,67$ – $26 \pm 1,0$ ммоль/л, соответственно.

Естественно, что физиологические потребности в натрии также сильно зависят от возраста. При этом данные, приводимые разными авторами, несколько отличаются. Зарубежные коллеги, как правило, рекомендуют количества минеральных

Таблица 2
СОДЕРЖАНИЕ НАТРИЯ В ЭРИТРОЦИТАХ У ДЕТЕЙ И ИХ МАТЕРЕЙ (В МОЛЬ/Л) [23]

Взрослые	Матери- роженицы	Пуповинная кровь	Новорожденные 1–7 дн.	Дети		
				2–52 нед.	2 лет	6–13 лет
$6,08 \pm 0,12$	$5,11 \pm 0,63$	$6,68 \pm 1,21$	$6,86 \pm 1,02$	$7,03 \pm 1,09$	$6,26 \pm 0,88$	$6,14 \pm 0,59$

веществ, необходимых ребенку (физиологическую потребность) несколько более высокие, чем отечественные исследователи. Возможно, это обстоятельство связано с методами определения или этническими особенностями обследованных популяций. Тем не менее, что касается новорожденных детей, то общепринято: у новорожденных детей физиологическая потребность в натрии составляет 1 ммоль/кг, у недоношенных — выше. В дальнейшем потребление натрия по мере роста ребенка увеличивается. Так, если ребенок в возрасте 1 месяца жизни потребляет 18 ммоль/сут., то в год — уже 60 ммоль/сут. Хотелось бы подчеркнуть, что сбалансированный обмен натрия для детей в возрасте первых 4–5 месяцев возможен, если ребенок находится на полноценном грудном вскармливании. Во всех остальных случаях, дети получают избыток натрия, что приводит к большей нагрузке на почки, развитию пастозности, отекам, неравномерным прибавкам массы тела. Интересно, что чем более зрелым является грудное молоко, тем меньше в нем содержится натрия, а соответственно, уменьшается дополнительная осмотическая нагрузка как на почки, так и на ЖКТ.

Еще одна тенденция, прослеживающаяся в рационе питания современного человека — увеличение потребления натрия. Как отмечает Воронцов И.М. (2006) [26], его потребление возросло в 5,6 раза по сравнению с поздним палеолитом. Кроме того, изменилось соотношение потребляемых макроэлементов, например соотношение Na : К. Безусловно, это приводит к избыточной осмотической нагрузке на органы ЖКТ, почки, более частому развитию положительного баланса натрия, а соответственно, увеличению артериального давления, пастозности, отекам, ИБС.

Всасывание натрия начинается уже в желудке, но в основном происходит в тонком кишечнике. При этом установлено [27, 28], что скорость всасывания зависит от концентрации натрия в кишечном соке. Из гипотонических растворов натрий всасывается быстрее, чем из гипертонических. Заметим, что всасывание натрия — активный процесс, который происходит с помощью мембранного белка — Na⁺/K⁺-АТФазы. На активность Na⁺/K⁺-АТФазы влияют гормоны коры надпочечников, регулирующие минеральный обмен (дезоксикортикостерон, альдостерон).

После попадания из кишечника в кровь по системе воротной вены натрий попадает в печень, где задерживается. Как показали опыты [29, 30], он поступает в периферическую кровь в небольших количествах, что предотвращает резкие колебания уровня натрия в крови после приема значительных

количеств с пищей. Конечно, одновременно с всасыванием натрия происходит обратный процесс — его секреция железами кишечника и поджелудочной железой в просвет кишечника. Этот натрий активно реабсорбируется в нижних отделах кишечника, в которых транспорт натрия происходит практически в одном направлении: из кишечника в кровь. Поэтому в конечном итоге с калом выделяется не более 5–10 % натрия, полученного с пищей. Конечно, при диарее или рвоте количество натрия, теряемого через кишечник, может резко увеличиваться, что необходимо учитывать в клинической практике при расчете инфузионной терапии.

Таким образом, в основном баланс натрия регулируется почками. Например, взрослый человек в среднем потребляет 170 ммоль натрия в день, из которых 165 ммоль экскретируется с мочой и всего около 5 ммоль с калом.

Хорошо известно [19, 31], что скорость клубочковой фильтрации является ведущим параметром, определяющим выделение натрия почками, поэтому количество натрия, фильтруемого через клубочки, прямо пропорционально величине клубочковой фильтрации. Но поскольку скорость клубочковой фильтрации величина непостоянная, то существуют альтернативные механизмы, регулирующие выделение натрия почками.

В эксперименте доказано [32], что изменение скорости клубочковой фильтрации тесно связано с изменением реабсорбции натрия в канальце почки. Соотношение между фильтрацией и канальцевой реабсорбцией называется клубочково-канальцевый баланс. М.Л. Halperin с соавторами описано два физических фактора, влияющих на клубочково-канальцевый баланс [33].

Во-первых, чем больше уровень фильтрации, тем больше концентрация белка, а соответственно, и онкотическое давление в околоканальцевом капилляре. Повышенное онкотическое давление оказывает большое влияние на всасывание воды и натрия из интерстиция канальца.

Во-вторых, изменение состава фильтрата, поступающего в проксимальный каналец. При увеличении скорости клубочковой фильтрации, в проксимальный каналец увеличивается доставка глюкозы, аминокислот, фосфатов, органических кислот и т.д. Если не превышена физиологическая способность канальцев к реабсорбции этих веществ, а натрий транспортируется вместе с ними, возросшая фильтрация приведет к увеличенной реабсорбции натрия.

Если здоровый человек увеличивает потребление натрия (поваренной соли), то экскреция натрия прогрессивно увеличивается. И примерно за

двое-три суток, максимум за пять дней, достигает постоянного уровня, равного поступлению. В течение этого времени отмечается положительный натриевый баланс.

До начала XXI века считали, что развитие положительного натриевого баланса сопровождается гипергидратацией, задержкой воды и увеличением массы тела. Но в настоящее время эта точка зрения изменилась. На здоровых добровольцах М. Неер с соавторами [30] в 2000 году продемонстрировали, что положительный натриевый баланс может не сопровождаться увеличением массы тела, гипергидратацией и задержкой воды. Авторы высказали предположение о существовании механизмов осмотической инактивации натрия, поступившего в организм. Позже, в 2002 г., J. Titze с соавторами сообщили о накоплении натрия в осмотически неактивной форме в «третьем пространстве» и предположили существование «резервуара осмотически неактивного натрия», обменивающегося с внеклеточной жидкостью [34]. Эти же авторы в экспериментальной модели на крысах продемонстрировали, что «сольчувствительные» линии животных, характеризующиеся развитием артериальной гипертензии на фоне диеты, обогащенной поваренной солью, имеют гораздо более низкое содержание «осмотически» неактивного натрия, по сравнению с линиями животных, относящихся к «сольнечувствительным» [34]. В настоящее время существование натрия в организме человека в осмотически неактивной форме считают доказанным [4]. По нашему мнению, это отчасти объясняет клиническую ситуацию, когда у больного имеется выраженная лабораторная гипер- или гипонатриемия без всяких клинических проявлений, характерных для дефицита или избытка натрия.

Гипернатриемией считают [35–37] состояние, при котором уровень натрия в сыворотке или плазме крови превышает 150 ммоль/л. По мнению некоторых авторов [38, 39], гипернатриемия всегда сопровождается гипертонической гиперосмолярностью и приводит к дегидратации клеток, по крайней мере кратковременной.

Гипернатриемия встречается реже, чем гипонатриемия. Например, Forman S. et al., [40] в течение 10 лет обследовали всех детей, поступивших в два педиатрических отделения госпиталей области Лоттиан в Шотландии. Дети были в возрасте от двух недель до 17 лет. При поступлении в стационар гипернатриемия выявлялась с частотой 1: 2288 детей (у 1:1535 отмечены критические значения). Общая частота встречаемости гипернатриемии 0,04 % от всех госпитализированных детей. Наиболее частой причиной развития гипернатриемии были:

гастроэнтерит или системные инфекции, сопровождающиеся обезвоживанием.

В ряде работ [41] подчеркивается, что тяжелая гипернатриемия является независимым прогностически значимым фактором летального исхода при некоторых формах патологии у детей раннего возраста. Например, диареи.

Патофизиологические механизмы, приводящие к развитию положительного баланса натрия, различаются. Так, при острой почечной недостаточности в олигурической стадии, нефритическом синдроме, терминальной стадии почечной недостаточности положительный баланс натрия связан со снижением скорости клубочковой фильтрации в почке.

Несколько другой механизм имеют все виды уменьшения циркулирующего объема крови (абсолютная или относительная гиповолемия). При сердечной недостаточности это падение сердечного выброса, при гипопроотеинемических состояниях (нарушения питания, нефротический синдром и т. д.) — уменьшение объема плазмы крови, при циррозе печени — из-за образования внутрипеченочных и системных артериовенозных шунтов и гипопроотеинемии. Нарушения гемодинамики приводят, с одной стороны, к уменьшению количества профильтрованного натрия из-за снижения почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, а с другой — к увеличению реабсорбции натрия. Например, доказано [42, 43], что при хронической сердечной недостаточности скорость реабсорбции натрия повышается во всех сегментах нефрона: проксимальном канальце, петле Генле и дистальном нефроне. Интересно, что при этом воздействия на проксимальный каналец и петлю Генле (увеличение реабсорбции натрия) опосредуются не через скорость клубочковой фильтрации и альдостерон, а через действие физических законов: увеличение фильтрационной фракции приводит к увеличению перитубулярного давления плазмы. Напротив, увеличение реабсорбции в дистальном нефроне связывают с повышенным уровнем альдостерона [44–46].

Кроме того, большое влияние на реабсорбцию натрия оказывает повышение центрального венозного давления, вызывающего активацию барорецепторов низкого давления (локализованных в предсердии и крупных венах), стимулирующих секрецию альдостерона.

Задержка натрия приводит к задержке воды в организме. Связано это с повышенной секрецией антидиуретического гормона. Достаточно значительную роль в повышении секреции АДГ играют барорецепторы низкого давления (в предсердии и крупных венах) и барорецепторы высокого давле-

Таблица 3

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРНАТРИЕМИИ [48–50]

		Нарушения сознания	Больные после хирургических вмешательств	
			Больные в коме	
		Адипсия (измененный механизм жажды)	Повреждение гипоталамуса	Гранулема
Опухоли	Опухоль зародышевой ткани			
	Менингиома			
	Метастатическая карцинома			
	Опухоль эпифиза			
	Краниофарингиома			
Повреждения ЦНС	После облучения			
	Лейкоз			
	Инфекции (менингит, энцефалит)			
	Судороги			
	Туберкулез			
	Саркоидоз			
	Посттравматическое			
	Алкоголизм			
Синдром Уилльяма-Барре				
Идиопатическое				
Увеличение потери свободной воды	Неощутимые потери	Через кожу	Повышение температуры окружающей среды	
			Физическая нагрузка	
			Ожоги	
			Генерализованные кожные высыпания	
		Потери через ЖКТ	Рвота	
			Дренажи	
			Диарея	
			Зондовое питание	
			Клизмы	
		Перитониальный диализ		
		Потери через почки	Повышенная экскреция (облигатные потери воды)	
			Повышенная экскреция свободной воды	
	Недостаточность вазопрессина (вазопрессинзависимый несахарный диабет)			
	Воздействие лекарственных препаратов (препараты лития, амфотерицин В, фоскарнет, антогонисты вазопрессиновых рецепторов и т.д.)			
	Почечный дефект (вазопрессин-независимый несахарный диабет)			
Гипернатриемия вследствие избытка натрия	«Настройка» осморегуляции на новый уровень (эссенциальная гипернатриемия)			
	Эндокринные нарушения		Болезнь Кушинга	
			Первичный альдостеронизм	
	Увеличение потребления натрия	Повышенное поступление	Per os	Гипертонические рвотные средства
				Неправильное приготовление препаратов
				Прием солевых таблеток
				Питье соленой (морской) воды
			Парентерально	Введение соды (гидрокарбоната натрия)

ния (сонная артерия). Как известно [47], чувство жажды тоже стимулируется этими же механизмами. Снижение почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации сопровождается увеличением фильтрационной фракции и приводит к значительной реабсорбции воды в проксимальном канальце и уменьшению поступления в дистальные сегменты нефрона.

Классификация причин гипернатриемии представлена в таблице 3.

Первая общая причина — гипернатриемия вследствие дефицита воды, а среди них достаточно важная и часто встречающаяся — неадекватное потребление воды. Известно [51], что в норме облигатные потери жидкости (потери воды через легкие, кожу, почки, выводящие осмотическую нагрузку с максимально концентрированной мочой) составляют у детей старшего возраста и взрослых приблизительно 1000 мл/сут (у доношенных здоровых новорожденных от 50–60 мл/кг в первые сутки жизни до 100–120 к концу раннего неонатального периода, у недоношенных — выше). При этом потери натрия могут быть значительно меньше. Таким образом, если потребление воды незначительно, а потери как натрия, так и воды продолжаются, то развивается гипернатриемия. Как правило, это состояние развивается у больных, ограниченных в потреблении жидкости (энтерально или парентерально) или, находящихся в состоянии адипсии (недостаточной стимуляцией жажды). Последнее состояние у новорожденных описано при поражении ЦНС различного генеза.

Увеличение неощутимых потерь свободной воды может происходить через кожу, ЖКТ, почки. Все эти состояния достаточно часто встречаются в клинической практике.

Через кожу происходит большое увеличение неощутимых потерь воды при лихорадке или повышении температуры окружающего воздуха. В таблице 10 указаны величины неощутимых потерь воды у новорожденных при некоторых методах терапии. Неощутимые потери воды увеличиваются и при повреждении кожи. Например, высокие потери наблюдаются у детей с диссеминированным эксфолиативным дерматитом. Еще более значительные потери наблюдаются при ожогах. При всех ситуациях, связанных с повреждением кожи, повышение неощутимых потерь воды увеличивается еще больше при использовании кремов и мазей, как правило являющихся гиперосмотическими и «вытягивающих» воду через поврежденную кожу. Особое место в этиологии гипернатриемий занимают состояния, связанные с почечными потерями воды. У этой категории больных отмечается полиурия, то есть, повышен

отток мочи. Полиурия всегда является следствием уменьшения реабсорбции воды в канальцах почки. Установлено [44, 52], что потери воды почками могут быть первичными — в результате снижения реабсорбции свободной воды, или вторичными — за счет увеличения потерь облигатной воды. В таблице 4 приведена классификация причин гипернатриемии вследствие потерь воды почками.

Эти механизмы особенно необходимо учитывать при проведении энтерального и парентерального питания у детей.

Рассмотрим это на конкретном клиническом примере. Ребенок 11 лет с массой тела 35 кг, находящийся на энтеральном питании через зонд. Концентрация натрия сыворотки крови составляет 154 ммоль/л. Объем мочи за сутки составляет 750 мл, а ее осмоляльность — 320 мосм/кг НО. Через зонд вводят 750 мл смеси, содержащей 40 г белка, 25 г глюкозы, 50 ммоль натрия хлорида и 25 ммоль калия хлорида. В процессе метаболизма поступившего белка образуется 240 мосм мочевины. Еще примерно 150 мосм осмотически активных веществ добавляются за счет натрия, калия и других анионов. Таким образом, осмолярная нагрузка у больного составит 370 мосм за сутки. Если максимальная осмолярность мочи, которая может быть у больного в данном состоянии, составляет 350 мосм, то минимальный объем мочи, необходимый для выведения такой осмолярной нагрузки, составит 1110 мл/сут. Дополнительные неощутимые потери жидкости будут составлять минимум 350 мл. Следовательно, объем жидкости должен составлять не менее 1460 мл/сутки. В разбираемом нами примере дефицит воды составит 710 мл, и у данного больного разовьется гипернатриемия. Считают, что это основной механизм развития гипернатриемии у детей вследствие нахождения их на искусственном вскармливании [53]. Подобные случаи достаточно часто описывались в 60–70-х гг. прошлого века [38, 48], и являлись одной из важных причин так называемой «смерти в пеленках».

Что касается первичной полиурии (гипернатриемия вследствие потерь почками свободной воды), то гипернатриемия развивается из-за нарушения реабсорбции свободной воды. При этих ситуациях, хотя экскреция натрия находится в пределах нормы, но при неадекватном потреблении и нарушении реабсорбции воды быстро развивается нарушение объема и гипернатриемия. Эти состояния делят [49, 50] на две группы:

- несахарный диабет вследствие дефицита вазопрессина — потеря свободной воды у больных происходит за счет снижения или отсутствия циркулирующего АДГ;

Таблица 4

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИЧИН ГИПЕРНАТРИЕМИИ ВСЛЕДСТВИЕ ПОТЕРЬ ВОДЫ ПОЧКАМИ

Повышение экскреции осмотически активных веществ и потерь облигатной воды (вторичная полиурия)	Повышенная нагрузка осмотически активными веществами	Осмотические диуретики	Осмотические диуретики
			Ангиографические контрастные вещества
		Гипергликемия (глюкозурия)	Сахарный диабет и т.д.
		Повышение мочевины	ОПН (стадия выздоровления) Значительное потребление белков (энтерально и парентерально)
	Нарушение реабсорбции хлористого натрия в почечных канальцах	Холестирамин	
		Неолигурическая почечная недостаточность	
		Применение диуретиков	
		Интерстициальная почечная патология (пиелонефрит и т.д.)	
Нарушение реабсорбции свободной воды (первичная полиурия)	Дефицит вазопрессина (несахарный диабет вследствие дефицита)	Идиопатический	
		После удаления гипофиза	Хирургического
			Травматического
		Опухоли	Метастатические
		Первичные	
		Смешанная группа	Гранулема
			Гистиоцитоз
			Инфекции
			Сосудистые нарушения
	Почечный дефект (вазопрессин-резистентный несахарный диабет) Приобретенный	Врожденный	
		Повреждение почечных канальцев	
		Хроническая интерстициально-инфильтративная патология	Амилоидоз
			Множественная миелома
			Пиелонефрит
			Синдром Шегрена
		Дефекты дистальных канальцев и/или собирательных протоков	Серповидноклеточная анемия
			Нефрокальциноз
			Хроническая обструктивная уропатия
			Гипокалиемическая нефропатия
			Медуллярная кистозная болезнь
			Поликистозная болезнь
	Блокада рецепторов	Лекарственные средства	
		Гиперкальциурия	

■ вазопрессин-резистентный или нефрогенный несахарный диабет — потеря свободной воды происходит за счет нарушения реакции концентрирующего сегмента почки на АДГ.

Интересно, что значительное увеличение экскреции кальция ухудшает реабсорбцию воды в концентрирующем сегменте. Установлено [54], что гиперкальциурия блокирует выработку цАМФ и изменяет полярную структуру воды. Эффект непродолжительной гиперкальциурии обратим. Другим эффектом обладает хроническая гиперкальциурия. Считают [55], что хроническая гиперкальциурия вызывает повреждение дистальных канальцев, а также собирательных трубочек и часто приводит

к развитию нефрокальциноза. В результате этого развивается стойкое нарушение концентрационной функции почки.

Достаточно часто изменения концентрации натрия обусловлены значительными потерями воды через желудочно-кишечный тракт. Поэтому при потере жидкости через ЖКТ, например при рвоте, вода теряется в избытке по сравнению с натрием, и у больных развивается гипернатриемия. Потери жидкости и натрия при диарее зависят, как известно, от механизма диареи.

При проведении перитониального диализа вероятность развития гипернатриемии зависит от осмоляльности диализной жидкости. Если диализ

проводится жидкостью с осмолярностью больше, чем плазма, например, 10 % раствором глюкозы, то может развиваться гипернатриемия.

Наконец, гипернатриемия, связанная с чрезмерным потреблением натрия. Конечно, в клинической практике чаще всего она связана с переливанием гидрокарбоната натрия (сода). Парентеральное введение гипертонического раствора (4 % натрия гидрокарбонат) приводит к удалению воды из внутриклеточного пространства, развивается осмотический диурез и гипернатриемическая дегидратация.

Клиника

Как и при других электролитных расстройствах, клиническая картина при гипернатриемии подчиняется четырем закономерностям. Во-первых, клиника во многом зависит от степени гипернатриемии и скорости ее развития. Кроме того, большое значение имеет возраст ребенка. Во-вторых, нет четкой зависимости клиники от концентрации натрия в сыворотке или плазме крови. В-третьих, нет специфических симптомов, характерных только для гипернатриемии. В-четвертых, достаточно часто трудно клинически дифференцировать гипернатриемию от проявлений основного заболевания. Тем не менее при любой гипернатриемии у больных есть общее — признаки и симптомы гипернатриемии в значительной степени отражают дисфункцию ЦНС.

В патогенезе симптомов гипернатриемии выделяют несколько основных механизмов, определяющих клиническую картину. При быстром развитии гипернатриемии резко повышается осмолярность плазмы крови, создающая осмотический градиент между внутри- и внеклеточной жидкостью тканей ЦНС, приводящий к быстрому выходу воды из нейронов.

При сочетании гипернатриемии с дегидратацией возникают внутримозговые нарушения гемодинамики, прежде всего в венах, что иногда приводит к тромбозу.

Нарушения функции клеточной мембраны часто сопровождается нарастанием уровня внутриклеточного натрия (особенно при хроническом развитии гипернатриемии), что нарушает метаболическую активность клеток ЦНС [36, 56].

У новорожденных детей в клинике чаще всего отмечают недостаточную прибавку или потерю массы тела, метаболический ацидоз, гемодинамические нарушения (тахикардия, артериальная гипотензия). У части детей отмечается тахипноэ, характерный высокочастотный крик. Отмечается олигурия, относительная плотность мочи высокая.

Как правило, повышена концентрация мочевины в крови. При выраженной или быстро наступившей гипернатриемии, например, на фоне лечения гидрокарбонатом натрия, возможны судороги (из-за обезвоживания нейронов), а у недоношенных, особенно у глубоко недоношенных детей, — развитие внутрижелудочковых кровоизлияний. Достаточно часто развивается летаргия и кома [35, 38, 57, 58]. Некоторые авторы [59–61] отмечают, что судороги у новорожденных при гипернатриемии, даже при развитии комы, бывают чрезвычайно редко.

Что касается детей более старшего возраста, то у них в клинике преобладают неврологические расстройства, хотя считают [65], что, как правило, клиническая картина появляется, только если уровень натрия превышает 160 ммоль/л. При быстром развитии гипернатриемии отмечается жажда (при сохраненном сознании), апатия, раздражительность, прогрессирующая мышечная ригидность, тремор, повышение сухожильных рефлексов, атаксия, иногда судороги. При дальнейшем прогрессировании гипернатриемии развивается выраженное угнетение сознания, иногда — глубокая кома.

При медленном развитии гипернатриемии картина несколько иная [38, 62]. Начальные проявления, как правило, заключаются в спутанности сознания и/или повышенной раздражительности (чаще у детей младшего возраста). У некоторых больных наблюдается гиперрефлексия, миоклонические подергивания, судороги.

При тяжелой гипернатриемии описано [63] развитие рабдомиолиза, приводящего к возникновению острой почечной недостаточности.

При исследовании спинномозговой жидкости обнаруживают [64] ксантохромии, протеинрахию. На электроэнцефалограмме [64] больных с гипернатриемией выявляют генерализованную активность медленных волн, а иногда и типичные признаки эпилепсии.

Как правило [57, 65], тяжелая гипернатриемия у детей в отличие от гипернатриемии, развившейся у взрослых, приводит к развитию тяжелых неврологических расстройств. Обычно осложнения включают глубокую умственную отсталость и очаговые неврологические дефекты (гемиплегии и параплегии).

Терапия

Диагностический и терапевтический подходы к гипернатриемии представлены на рисунке 1. Как видно из рисунка, при ведении больных с гипернатриемией, по сути, имеют значение три вопроса:

1) Имеется ли у больного клиника или гипернатриемия протекает бессимптомно?

- 2) Состояние объема жидкости у больного.
- 3) Если существует дефицит объема жидкости, то связан ли он со снижением общего натрия организма?

Главный вопрос в данной клинической ситуации — скорость возмещения воды. Представляется, что это положение хорошо иллюстрирует рисунок 2 из работы Adrogué H.J., Madias N.E., опубликованной в 2000 году. [56]

Как видно из рисунка, в первые минуты после развития гипернатриемии (гиперосмии) происходит уменьшение внутриклеточной воды в нейронах, что приводит к «сжатию» мозга и увеличению осмолярности. Частичное восстановление объема мозга происходит через несколько часов за счет поступления электролитов в нейроны (быстрая адаптация). В течение семи суток происходит полное восстановление объема нейронов в результате накопления в них

Рисунок 1. Диагностический и терапевтический подходы к гипернатриемии (Buerkert J., 1987)

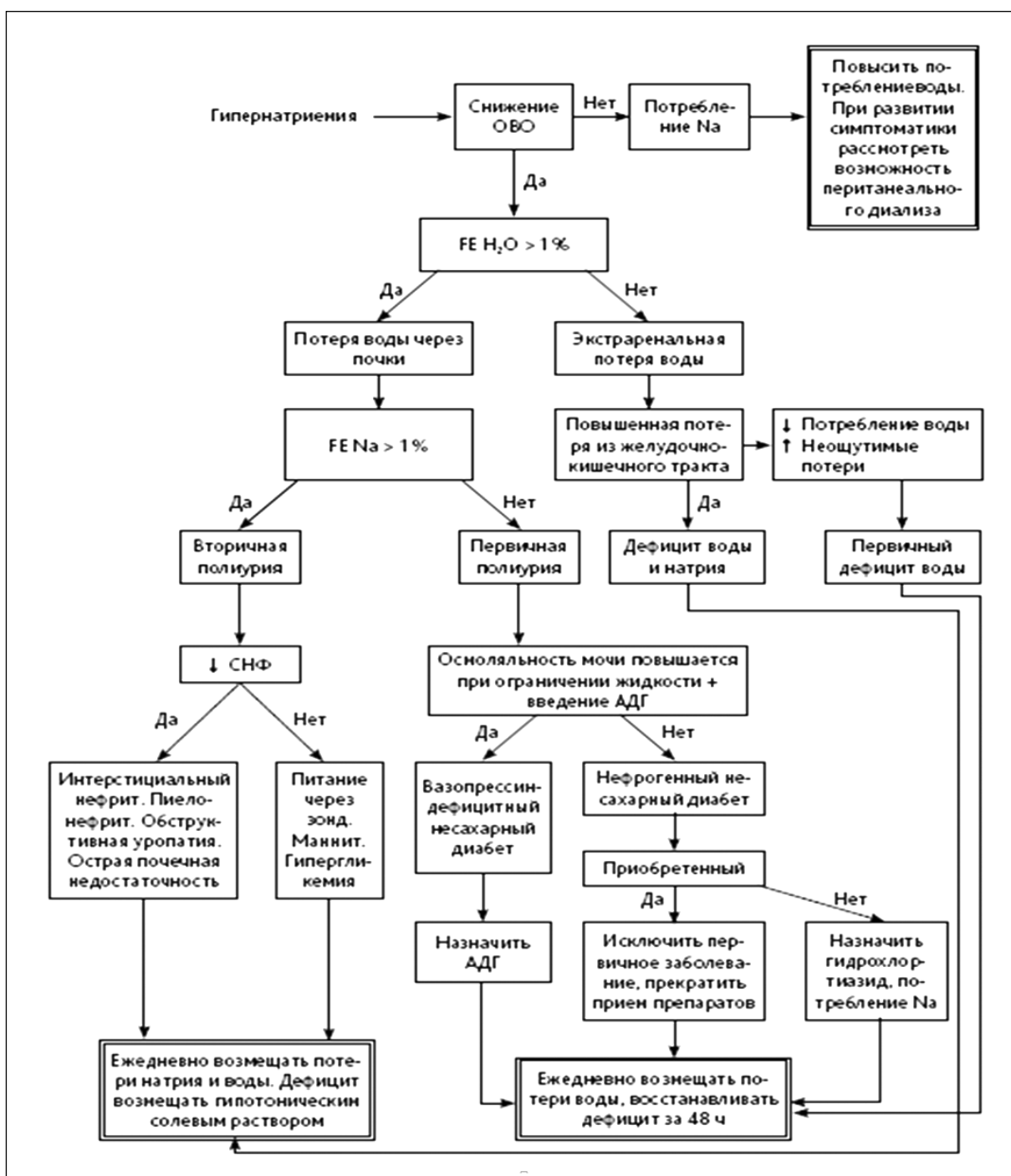
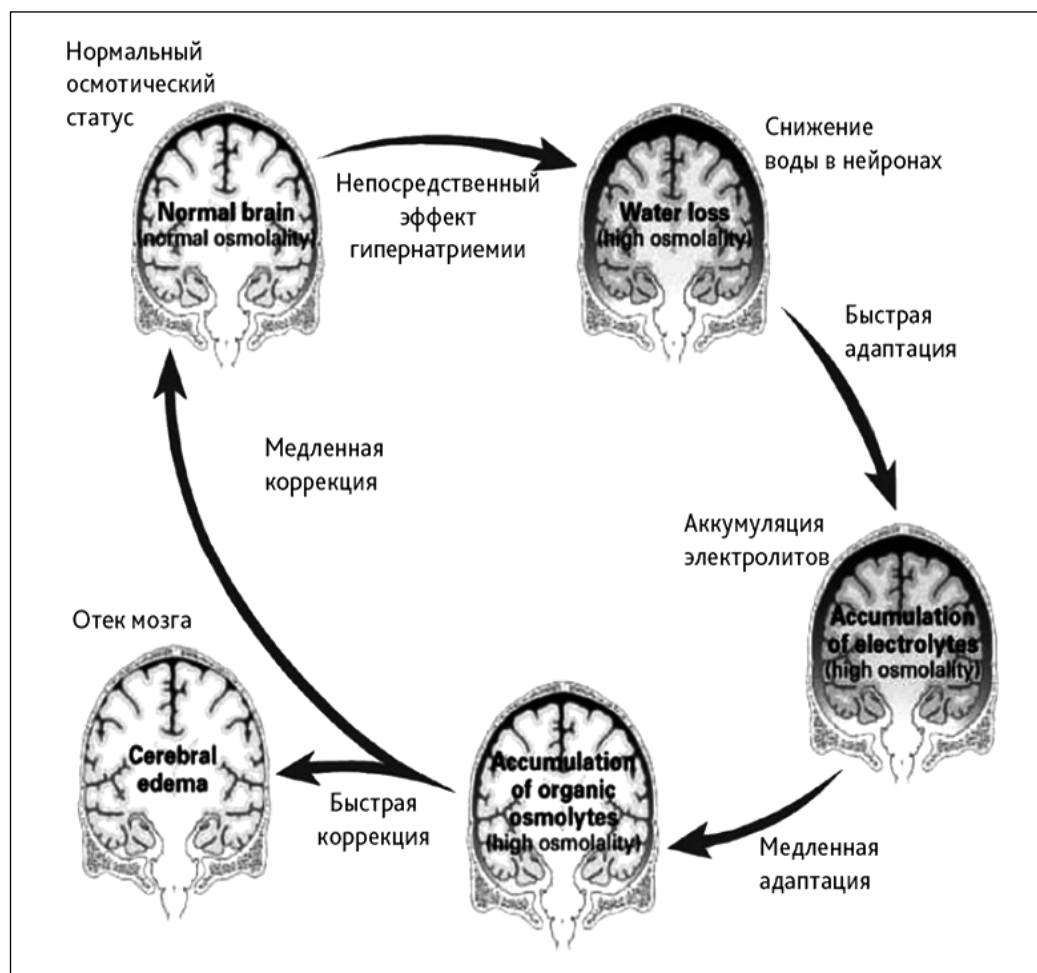


Рисунок 2. Влияние гипернатриемии на головной мозг и адаптивные реакции



органических осмотически активных соединений (медленная адаптация), но при этом сохраняется высокая осмолярность. Медленное изменение осмолярности предупреждает развитие отека мозга, поскольку медленное выведение электролитов и утилизация органических осмоактивных веществ находится в балансе с темпом поступления воды в нейроны. Напротив, быстрая коррекция осмолярности может привести к отеку мозга, поскольку поступление воды в нейроны опережает утилизацию органических соединений и выведение электролитов. Таким образом, агрессивная терапия может приводить к развитию серьезных неврологических нарушений, как последствий отека мозга.

Хотя встречается противоположное мнение, что быстрое возмещение объема может привести к отеку мозга, потому что разведение плазмы происходит с большей скоростью, чем внутриклеточной жидкости тканей ЦНС. При этом в плазме осмотический градиент меньше, чем в нейронах. Это приводит к тому, что вода начинает усиленно перемещаться в нейроны, следовательно, развивается внутриклеточный отек мозга, проявляющийся

в клинической картине комой, судорогами, а в дальнейшем — тяжелыми неврологическими расстройствами [66]. Например, продемонстрировано [67], что возмещение воды менее чем за 48 часов у детей с гипернатриемией приводит к развитию отека разной степени, а соответственно, и развитию неврологической симптоматики у 40 % детей.

Считаем необходимым указать еще на несколько важных моментов. Установлено [55], что у больных с гипернатриемией, развившейся в течение нескольких часов (например, из-за случайной перегрузки гидрокарбонатом натрия) быстрая коррекция улучшает прогноз. У таких больных, по мнению Hogan G.R. [61], можно уменьшать сывороточную концентрацию натрия на 1 ммоль/час. Как доказано [55], более медленный темп снижения необходим больным с гипернатриемией развившейся постепенно или неустойчивой продолжительности: снижение сывороточного натрия менее чем 0,5 ммоль/л в час предотвращает развитие отека мозга и судорог. В общем, у таких пациентов недопустимо снижение концентрации натрия более чем на 10 ммоль/л в сутки.

Очень важным вопросом при лечении гипернатриемии является не только скорость инфузии, но и состав инфузируемого раствора. Указывают [55], что он, во-первых, должен быть гипоосмолярным, а во-вторых, желаемое снижение сывороточного натрия можно высчитать по формуле:

Желаемое изменение концентрации сывороточного натрия =

[(концентрация натрия в растворе — концентрация натрия у больного)]:

: (общий объем воды в организме больного)

При этом врач должен себе отдавать отчет, что от выбора раствора может зависеть жизнь больного. У больных с гипернатриемией вследствие возрастания неощутимых потерь воды лечебная тактика будет прежде всего состоять во введении количества воды, необходимой для коррекции гипернатриемии. Дефицит воды можно вычислить по следующей формуле:

Дефицит воды = $(P_{\text{Na}} \text{ действительное} - P_{\text{Na}} \text{ желаемое}) \times (\text{ОВО}) - \text{ОВО}$

где ОВО соответствует 60 % имеющейся массы тела.

Несколько другой подход должен быть у больных с гипернатриемией, вследствие потерь почками воды. Как правило, у таких больных имеется снижение диуреза в той или иной степени, осмоляльность мочи приближается или равна осмоляльности плазмы. При проведении регидратации наблюдается неадекватный темп диуреза и снижение осмоляльности мочи. Считают [68], что лечебные подходы к данной категории больных могут быть следующие:

- возмещение дефицита воды;
- возмещение продолжающихся потерь воды;
- уменьшение почечной экскреции свободной воды (необходимо дифференцировать вазопрессин-дефицитный и вазопрессин-резистентный несахарный диабет).

Наиболее информативным и приемлемым дифференциальным тестом, по мнению большинства исследователей [44, 69] является проба с ограничением жидкости и с последующим введением аналогов вазопрессина (концентрационный тест Миллера).

У здоровых детей максимальная осмоляльность мочи достигается максимум за 18 часов и находится в интервале между 850 и 1440 мОсм/кг. Осмоляльность плазмы, как правило, не изменяется, хотя может незначительно возрасти. После введение препаратов АДГ осмоляльность мочи не изменится либо уменьшится или возрастет, но не более чем на 10 %. Соотношение ОМ/ОП будет больше 1, то есть максимальная осмоляльность плазмы на всех этапах

проведения теста будет выше, чем максимальная осмоляльность мочи. Связано это с тем, что максимальная стимуляция эндогенной выработки АДГ (длительное ограничение жидкости) приводит конечную мочу в равновесие с интерстицием, а соответственно, дополнительное введение вазопрессина не имеет эффекта.

Необходимо отметить следующее: по мнению ряда исследователей [70], у больных после травматической гипопизэктомии мочеобразование характеризуется трехфазностью. В начальной фазе отмечается полиурия с тенденцией к гипернатриемии. Затем, через несколько дней, наступает вторая фаза, во время которой отток мочи возвращается к нормальному уровню и резко возрастает осмоляльность мочи. Считают [71], что в этой фазе уровень АДГ в плазме не находится под физиологическим контролем, поскольку избыток его поступает из разрушенных нервных волокон в гипоталамусе. В этот период лечение должно быть крайне осторожным, потому что больные склонны к резкому переходу от состояния гипернатриемии к острой водной интоксикации, особенно если потребление воды (энтеральное и/или парентеральное) не будет снижено. В третьей фазе выделившийся вазопрессин катаболизируется, что приводит к значительным потерям воды через почки.

Гипернатриемия у новорожденных — клинические аспекты.

▪ Развитие гипернатриемии может быть обусловлено снижением потребления жидкости, чрезмерными потерями жидкости или чрезмерным потреблением натрия. Гипернатриемия преимущественно возникает из-за потерь внеклеточной жидкости (например, у детей с ОНМТ гипернатриемия на протяжении первых 24 часов жизни всегда свидетельствует о дефиците свободной жидкости).

▪ Гипернатриемическое обезвоживание чаще развивается у доношенных детей, у новорожденных с малой массой к гестационному возрасту, не получающих достаточный объем питания. У новорожденных детей, находящихся на энтеральном питании описаны случаи гипернатриемии при использовании слишком концентрированной смеси и развитие гипернатриемии на грудном вскармливании [72].

Согласно исследованиям Chaudhary R. [73] 13 из почти 9000 детей, находящихся на грудном вскармливании, были госпитализированы в отделение интенсивной в возрасте менее 3-х недель по причине гипернатриемии (концентрация натрия плазмы составляла 150–173 ммоль/л). В США также отметили учащение случаев гипернатриемии у

новорожденных детей из-за неадекватного грудного вскармливания [74]. Согласно данным Manganaro R. et al. [75] при наблюдении за 686 здоровыми новорожденными, находящимися на грудном вскармливании, у 53 из них наблюдалась потеря веса более 10 % и у 19 была выявлена концентрация натрия в плазме крови более 149 ммоль/л (диапазон 150–160 ммоль/л).

Содержание натрия в грудном молоке при рождении ребенка высокое и быстро снижается в течение последующих дней. У женщин, которым не удалось установить адекватное кормление грудью, не происходит нормального физиологического снижения концентрации натрия в грудном молоке. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее частой причиной гипернатриемического обезвоживания является недостаточное потребление грудного молока младенцем. Ребенок становится обезвоженным, продолжают потери жидкости через кожу и легкие, а достаточно «зрелые» почки «удерживают» ионы натрия. Но, все-же необходимо помнить о том, что у некоторых женщин содержания натрия в грудном молоке может быть неадекватно высоким. Zaki S.A. et al. [76] сообщили о 13-дневном ребенке, поступившем в стационар с клиникой выраженной гипернатриемии (лихорадка, вялость, снижение диуреза и т. д.), острой почечной недостаточностью и метаболическим ацидозом. Концентрация сывороточного натрия равнялась 180 мг-экв/л. При анализе грудного молока уровень натрия в нем был более чем в 13 раз выше нормальной концентрации (96 мг-экв/л при нормальных величинах 7 ± 2 мг-экв/л). Ребенку потребовалось проведение перитониального диализа.

С другой стороны, в последние годы появились исследования [77] демонстрирующие, что раннее назначение полноценного парентерального питания снижает частоту развития гипернатриемии у глубококондоношенных детей.

Описаны врожденные заболевания (синдромы повреждения микроворсинок энтероцитов) являющиеся «секреторными» диареями. Как правило, указанные синдромы манифестируют в первые сутки жизни массивной диарей. Назначение энтерального питания усугубляет клиническую симптоматику. У детей быстро развивается обезвоживание, гипернатриемия, метаболический ацидоз. В плане лечения детей с указанным синдромом — большой объем инфузионной терапии (200–300 мл/кг). Как правило, диагноз можно подтвердить только морфологически, после проведенной биопсии кишечника и электронной микроскопии.

▪ Клинические проявления гипернатриемического обезвоживания могут быть неспецифичны-

ми: вялость и раздражительность, скудный стул и редкие мочеиспускания, плохой набор веса и плохой рост. Кожа утолщена, пастозна; снижение тургора не соответствует степени дегидратации. Другие проявления — пронзительный плач или крик, похожий на мяуканье, мышечная слабость, тахипноэ, сильная жажда. У половины детей с гипертонической дегидратацией отмечается гипергликемия, а у 10 % новорожденных — гипокальциемия. Как правило, дети теряют более 15 % массы тела [78].

▪ «Выполнение» большого родничка при гипернатриемии маскирует признаки обезвоживания, и вследствие нарастающих нарушений осмотического давления клеток может развиваться отек мозговой ткани [79].

▪ Гипернатриемическое обезвоживание является потенциально смертельным из-за повреждения головного мозга, которое может быть вызвано отеком, внутричерепными кровоизлияниями, геморрагическими инфарктами и тромбозами [79]. Lim W.H. et al. [80] провели крупное исследование, посвященное этиологии ВЖК III–IV степени у глубококондоношенных детей. Многофакторной логистической регрессии показал, что колебания натрия > 13 мг-экв л (-1), вагинальные роды, мужской пол и колебания концентрации гемоглобина тесно связаны с развитием тяжелых ВЖК. Arboit J.M., Gildengers E. [81] описали развитие временного правостороннего паралича лицевого нерва при гипернатриемии у ребенка 180 ммоль/л.

Rowland E. et al. [82] сообщили о развитии апноэ и брадикардии у ребенка при концентрации натрия сыворотки 174 ммоль/л, судорог, гипертонии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у ребенка при концентрации натрия 206 ммоль/л.

Clarke A.J. и Sibert J.R. [83] представили данные наблюдения 12-дневного новорожденного с уровнем натрия сыворотки 176 ммоль/л, который не имел неврологических проблем, но у него после начала энтерального питания развился некротический энтероколит.

Cooper W.O. et al. [84] описали развитие осложнений гипернатриемии у 3 из 5 детей: тромбоз подвздошной артерии, инфаркты мозга, судороги, «замедление ЭЭГ».

В сообщении Kaplan J.A. et al. [85] представлено описание развития судорог, внутрижелудочкового кровоизлияния, дуральных тромбозов у 9-дневного ребенка, имеющего концентрацию натрия сыворотки 191 ммоль/л и внутрижелудочковых, перивентрикулярных и корковых кровотечений у 12-дневного ребенка при концентрации 180 ммоль/л.

Dogra S et al., [86] сообщили о развитии тромбоза, с последующий ишемией и гангреной нижних конечностей у новорожденного ребенка, в результате гипернатриемического обезвоживания. Ребенок находился на грудном вскармливании.

Basnet S. et al., [87] описали тяжелые ишемические инсульты у пятимесячного ребенка вследствие гипернатриемии.

Тактика при гипернатриемии

Гипернатриемия при уменьшенном или нормальном объеме внеклеточной жидкости.

- Факторы риска: усиленная потеря воды почками или неощутимые потери жидкости у новорожденного, родившегося с ОНМТ, повреждения кожи, усиливающие неощутимые потери воды, дефицит АДГ, который приводит к увеличению потери воды почками, диарея.

- Могут наблюдаться потеря массы тела, тахикардия, гипотензия, метаболический ацидоз, снижение диуреза, повышение удельного веса мочи (моча может быть разбавленной, если у ребенка имеется центральный или нефрогенный несахарный диабет).

- Основой лечения является медленное снижение уровня натрия. Быстрая коррекция вызывает внутриклеточную гипергидратацию, приводящую к отеку мозга и легких (судороги чаще развиваются во время лечения из-за осмотических изменений в мозге). Следует увеличить поступление свободной жидкости для уменьшения концентрации сывороточного натрия со скоростью, не превышающей 0,5–1,0 ммоль/кг/час. Если развиваются признаки избытка объема внеклеточной жидкости, скорость поступления натрия должна быть изменена.

При скорости регидратации 150 мл/кг/сут дети были более склонны к развитию судорог и периферических отеков, в сравнении со скоростью введения жидкости 100 мл/кг/сут. [72].

Гипернатриемия с избыточным объемом внеклеточной жидкости

- Факторы риска: избыточное внутривенное введение изотонических или гипертонических растворов, содержащих натрия. Вводимые препараты могут содержать большое количество натрия. Имеет значение и сосудистый доступ. Например, артериальная линия, через которую вводится 0,9 % NaCl со скоростью 1 мл/час, обеспечит 3,6 ммоль/сут натрия.

- Наблюдается увеличение массы тела и развитие отеков. Могут быть нормальными ЧСС, АД, диурез, удельный вес мочи, но увеличенным ФЭН.

- Следует ограничить поступление натрия. Избыток натрия выводится с помощью петлевых диуретиков.

Литература

1. *Фигурновский Н.А.* Открытие элементов и происхождения их названий. М.: Наука, 1970.
2. *Маслов.* Основы учения о ребенке и особенностях его заболеваний. Ленинград, 1928. — 228 с.
3. *Капланский С.Я.* Минеральный обмен. М.: Медгиз, — 1938. — 31 с.
4. *Вельтицев Ю.Е.* Водно-солевой обмен ребенка. М.: Медицина, 1967. — 307 с.
5. *Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н.* Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2000. — № 3. — С. 22–26.
6. *Воронцов И.М., Фатеева Е.М., Хазенсон Л.Б.* Естественное вскармливание детей / Педиатрический медицинский институт. — Санкт-Петербург. — 1993. — 199 с.
7. *Anderson R.J.* Hospital-associated hyponatremia // *Kidney Int.* — 1986. — Vol. 29. — P. 1237–1247.
8. *Козлова Е.М., Иванов Д.О., Петренко Ю.В.* Острая почечная недостаточность у новорожденных // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2012. — № 3. — С. 53–69.
9. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста : рук. для врачей. — СПб.: СОТИС, 1997. — 718 с.
10. *Игнатова М.С., Вельтицев Ю.Е.* Детская нефрология. 2-е изд., перераб. и доп. — Л. Медицина, 1989. — 456 с.
11. *Шабалов Н.П.* Неонатология. — СПб.: Специальная литература, 2009. — Т. 1. — 607 с.
12. *Moritz M.L., Ayus J.C.* Hyponatremia in Preterm Neonates: Not a Benign Condition // *Pediatrics.* — 2009. — Vol. 124, № 5. — P. 1014–1016.
13. *Kaplan J.A., Siegler R.W., Schmunk G.A.* Fatal hypernatremic dehydration in exclusively breast-fed newborn infants due to maternal lactation failure // *American Journal of Forensic Medicine and Pathology.* — 1998. — 19. — P. 19–22.
14. *Korkmaz A., Yigit S., Firat M., et al.* Cranial MRI in neonatal hypernatraemic dehydration // *Pediatr Radiol.* — 2000. — 30. — P. 323–325.
15. *Gebara B. M., Everett K. O.* Dural sinus thrombosis complicating hypernatremic dehydration in a breastfed neonate // *Clin Pediatr.* — 2001. — Vol. 40. — P. 45–48.
16. *Cooper W. O., Atherton H.D., Kahana M., et al.* Increased incidence of severe breastfeeding malnutrition and hypernatremia in a metropolitan area // *Pediatrics.* — 1995. — 96. — P. 957–60.
17. *van Amerongen R.H., Moretta A.C., Gaeta T.J.* Severe hypernatremic dehydration and death in a breast-fed infant // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2001. — Vol. 17. — P. 175–180.
18. *Laing I.A., Wong C. M.* Hypernatraemia in the first few days: is the incidence rising? // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* — 2002. — 87. — P. 158–162.
19. *Шабалов Н.П.* Неонатология. — М.: МЕДпресс-информ. — 2006. — Т. 2. — 638 с.

20. Лисс В.Л., Нагорная И.И., Николаева Л.В., и др. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Справочник / Под ред. проф. Н.П. Шабалова. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 602 с.
21. McQuillen K.K., Anderson A.C. Osmol Gaps in the Pediatric Population // *Academic Emergency Medicine*. — 1999. — Vol. 6, № 1. — P. 27–30.
22. Gennari L. [Soft tissue neoplasms. Clinical aspects]. [Article in Italian] // *Radiol Med*. — 1984. — Vol. 70, № 11. — P. 872–873.
23. Dominick H.C. [Principles of water-electrolyte balance and acid-base equilibrium]. [Article in German] // *Klin Anesthesiol Intensivther*. — 1978. — Vol. 16. — P. 41–54.
24. Основы перинатологии. Под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 575 с.
25. Кокоулин Г.С. Динамика распределения электролитов (Na, K, Cl) в плазме и эритроцитах крови у недоношенных новорожденных детей // *Педиатрия*. — 1971. — № 10. — С. 30–34.
26. Воронцов И.М., Таболин В.А. Пропедевтика детских болезней. СПб. 2006. — 823 с.
27. Davids M.R., Lin S.H., Edoute Y., et al. Hyponatraemia and hyperglycaemia during laproscopic surgery // *QJM*. — 2002. — Vol. 95, № 5. — P. 321–330.
28. Edelman I.S. The pathogenesis of hyponatremia: physiologic and therapeutic implications // *Metabolism*. — 1956. — Vol. 5, № 4. — P. 500–507.
29. Ainsworth S.B., Furness J., Fenton A.C. Randomized comparative trial between percutaneous longlines and peripheral cannulae in the delivery of neonatal parenteral nutrition // *Acta. Paediatrica*. — 2001. — Vol. 90. — Issue 9. — P. 1016–1020.
30. Heer M., Baisch F., Kropp J., et al. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans // *Am. J. Physiol. Renal. Phys.* — 2000. — Vol. 278. — P. 585–595.
31. Папаян А.В., Цыбульский Э.К. Острые токсикозы в раннем детском возрасте. — Л.: Медицина, 1984. — 231 с.
32. Atchley D.W., Loeb R.F., Richards D.W. Jr., et al. On diabetic acidosis: a detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy // *J. Clin. Invest.* — 1933. — Vol. 12. — P. 297–326.
33. Halperin M.L., Goldstein M.B. Hyponatremia. In: *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Physiology-A Problem-Based Approach*, edited by Halperin M.L. and Goldstein M.B. — Philadelphia, PA: Saunders, 1994. — P. 253–288.
34. Titze J., Krause H., Hecht H., et al. Reduced osmotically inactive Na storage capacity and hypertension in the Dahl model // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — P. 134–141.
35. Иванов Д.О. Нарушения обмена натрия у новорожденных // *Детская медицина Северо-Запада*. — 2011. — Т. 2, № 2. — С. 69.
36. Arieff A.I., Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states // *Kidney Int.* — 1976 — Vol. 10, № 1. — P. 104–116.
37. Hiromatsu K., Kobayashi T., Fujii N., et al. Hypernatremic myopathy // *J.J. Neurol. Sci.* — 1994. — Vol. 122, № 2. — P. 144–147.
38. Ross E.J., Christie S.B. Hypernatremia // *Medicine* (Baltimore). — 1969. Vol. 48, № 6. — P. 441–473.
39. Feig P.U., McCurdy D.K. The hypertonic state // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 297, № 26. — P. 1444–1454.
40. Forman S., Crofton P., Huang H. The epidemiology of hypernatraemia in hospitalised children in Lothian: a 10-year study showing differences between dehydration, osmoregulatory dysfunction and salt poisoning // *N. Arch. Dis. Child.* — 2012. — Vol. 97, № 6. — P. 502–507.
41. Chisti M.J., Pietroni M.A., Smith J.H. et al. Predictors of death in under-five children with diarrhoea admitted to a critical care ward in an urban hospital in Bangladesh // *Acta Paediatr.* — 2011. — Vol. 100, № 12. — P. 275–279.
42. Kraft M.D., Btaiche I.F., Sacks G.S. Review of the refeeding syndrome // *Nutr. Clin. Pract.* — 2005. — Vol. 20, № 6. — P. 625–633.
43. Haycock G.B. Hypernatraemia: diagnosis and management // *Arch. Dis. Child. Ed. Pract.* — 2006. — Vol. 91. — P. 8.
44. Nguyen M.K., Kurtz I. A new formula for predicting alterations in plasma sodium concentration in peritoneal dialysis // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — P. 1113–1117.
45. Aguiar F.C., Barbosa D.M., Burdmann E.A. Severe hypernatraemia (221 mEq/l), rhabdomyolysis and acute renal failure after cerebral aneurysm surgery // *Nephrol Dial Transplant.* — 2004. — Vol. 19, № 8. — P. 2126–2129.
46. Schwaderer A.L., Schwartz G.J. Treating hypernatremic dehydration // *Pediatr. Rev.* — 2005. — Vol. 26, № 4. — P. 148–150.
47. Зильбер А.П. Медицина критических состояний. — Петрозаводск: Издательство Петрозаводского университета, 1995. — 359 с.
48. Gennari F.J., Kassirer J.P. Osmotic diuresis // *N. Engl. J. Med.* — 1974. — Vol. 291, № 14. — P. 714–720.
49. Rose B.D. Resistance of diuretics // *Clin. Investig.* — 1994. — Vol. 72, № 9. — P. 722–724.
50. Palevsky P.M., Bhargava R., Greenberg A. Hypernatremia in hospitalized patients // *Ann. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 124, № 2. — P. 197–203.
51. Папаян А. В., Стяжкина И. С. Неонатальная нефрология: Руководство. 1-е издание. — СПб.: Питер, 2002. — 448 с.
52. Waise A., Fisker R.A.J.R. Severe hypernatraemia in obstructive uropathy // *Soc. Med.* — 2001. — Vol. 94, № 12. — P. 637–638.
53. Whitmire S.J. Nutrition-focused evaluation and management of dysnatremias // *Nutr. Clin. Pract.* — 2008. — Vol. 23, № 2. — P. 108–121.
54. Palevsky P.M. Hypernatremia // *Semin. Nephrol.* — 1998. — Vol. 18, № 1. — P. 20–30.
55. Gennari F.J. Hypokalemia // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, № 7. — P. 451–458.
56. Adrogue H.J., Madias N.E. Hypernatremia // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342, № 20. — P. 1493–1499.

57. *Finberg L., Harrison H.E.* Hypernatremia in infants; an evaluation of the clinical and biochemical findings accompanying this state // *Pediatrics*. — 1955. — Vol. 16, № 1. — P. 1–14.
58. *Snyder N.A., Feigl D.W., Arieff A.I.* Hypernatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 107, № 3. — P. 309–319.
59. *Morris-Jones P.H., Houston I.B., Evans R.C.* Prognosis of the neurological complications of acute hypernatraemia // *Lancet*. — 1967. — Vol. 2, № 7531. — P. 1385–1389.
60. *Bruck E., Abal G., Aceto T.* Pathogenesis and pathophysiology of hypertonic dehydration with diarrhea: a clinical study of 59 infants with observations of respiratory and renal water metabolism // *Am. J. Dis. Child.* — 1968. — Vol. 115. — P. 122–144.
61. *Hogan G.R., Dodge P.R., Gill S.R., Master S., Sotos J.F.* Pathogenesis of seizures occurring during restoration of plasma tonicity to normal in animals previously chronically hypernatremic // *Pediatrics*. — 1969. — Vol. 43, № 1. — P. 54–64.
62. *De Villota E.D., Cavanilles J.M., Stein L., et al.* Hyperosmolar crisis following infusion of hypertonic sodium chloride for purposes of therapeutic abortion // *Am. J. Med.* — 1973. — Vol. 55, № 1. — P. 116–122.
63. *Santos W.J., Zanetta D.M., Pires A.C., et al.* Patients with ischaemic, mixed and nephrotoxic acute tubular necrosis in the intensive care unit—a homogeneous population? // *Crit. Care*. — 2006. — Vol. 10, № 2. — P. 68.
64. *Arieff A.I., Massry S.G., Barrientos A., Kleeman C.R.* // *Kidney Int.* — 1973. — Vol. 4, № 3. — P. 177–187.
65. *Gullans S.R., Verbalis J.G.* // *Annu. Rev. Med.* — 1993. — Vol. 44. — P. 289–301.
66. *Maesaka J.K., Gupta S., Fishbane S.* Cerebral salt-wasting syndrome: does it exist? // *Nephron*. — 1999. — Vol. 82, № 2. — P. 100–109.
67. *Oh M.S., Carroll H.J.* Cerebral salt-wasting syndrome. We need better proof of its existence // *Nephron*. — 1999. — Vol. 82, № 2. — P. 110–114.
68. *Lien Y.H., Shapiro J.I., Chan L.* Effects of hypernatremia on organic brain osmoles // *J. Clin. Invest.* — 1990. — Vol. 85, № 5. — P. 1427–1435.
69. *Barsoum N.R., Levine B.S.* Current prescriptions for the correction of hyponatraemia and hypernatraemia: are they too simple? // *Nephrol Dial Transplant*. — 2002. — Vol. 17, № 7. — P. 1176–1180.
70. *Kraft M.D., Btaiche I.F., Sacks G.S., Kudsk K.A.* Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* — 2005. — Vol. 62, № 16. — P. 1663–1682.
71. *Winters R.W.* Principles of Pediatric Fluid Therapy // *Abbott Laboratories*. — Chicago. — 1970. — 674 p.
72. *Laing I.A., Wong C.M.* Hypernatraemia in the first few days: is the incidence rising? // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.* — 2002. — Vol. 87, № 3. — P. 158–162.
73. *Chaudhary R., Twaddle S., Levi R., et al.* Hypernatremic dehydration in breast-fed infants // *Paediatrics Today* — 1998. — Vol. 6. — P. 85–87.
74. *Neifert M. R.* Prevention of breastfeeding tragedies // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2001. — Vol. 48. — P. 2.
75. *Manganaro R., Mami C., Marrone T., et al.* // *J. Pediatr.* — 2001. — Nov. — Vol. 139, № 5. — P. 673–675.
76. *Zaki S.A., Mondkar J., Shanbag P., Verma R.* Hypernatremic dehydration due to lactation failure in an exclusively breastfed neonate // *Dis. Transpl.* — 2012. — Vol. 23, № 1. — P. 125–128.
77. *Aroor A.R., Krishnan L., Reyes Z.* Early versus Late Parenteral Nutrition in Very Low Birthweight Neonates: A retrospective study from Oman. Sultan Qaboos // *Univ. Med. J.* — 2012. — Vol. 12, № 1. — P. 33–40.
78. *Boskabadi H., Maamouri G., Ebrahimi M.* // *Asia Pac J. Clin. Nutr.* — 2010. — Vol. 19, № 3. — P. 301–317.
79. *Korkmaz A., Yigit S., Firat M., et al.* Cranial MRI in neonatal hypernatraemic dehydration // *Pediatr Radiol.* — 2000. — Vol. 30. — P. 323–325.
80. *Lim W.H., Lien R., Chiang M.C., Fu R.H.* Hypernatremia and grade III/IV intraventricular hemorrhage among extremely low birth weight infants // *J. Perinatol.* — 2011. — Vol. 31, № 3. — P. 193–198.
81. *Arboit J. M., Gildengers E.* Breast-feeding and hypernatremia // *J. Pediatr.* — 1980. — P. 97–103.
82. *Rowland E.* Hypernatremia in newborn // *J. Pediatr.* — 1982. — Vol. 2. — P. 120–125.
83. *Clarke A.J., Sibert J.R.* Hypernatraemic dehydration and necrotizing enterocolitis // *Postgrad Med J.* 1985. — Vol. 61, № 711. — P. 65–66.
84. *Cooper W.O., Atherton H.D., Kahana M., Kotagal U.R.* Increased incidence of severe breastfeeding malnutrition and hypernatremia in a metropolitan area // *Pediatrics*. — 1995. — 96 (5 Pt 1). — P. 957–960.
85. *Kaplan J.A., Siegler R.W., Schmunk G.A.* Fatal hypernatremic dehydration in exclusively breast-fed newborn infants due to maternal lactation failure // *Am. J. Forensic Med. Pathol.* — 1998. — Vol. 19, № 1. — P. 19–22.
86. *Dogra S., Agrawal S.K., Jindal R., et al.* Peripheral gangrene in a breast fed neonate—is hypernatremic dehydration the cause? // *Indian. J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 78, № 12. — P. 1543–1545.
87. *Basnet S., Schneider M., Gazit A., Mander G., Doctor A.* Fresh goat's milk for infants: myths and realities—a // *Pediatrics*. — 2010. — Vol. 125, № 4. — P. 973–977.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ НОВОРОЖДЕННОГО С СИНДРОМОМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЛЬВЕОЛЯРНОЙ ГИПОВЕНТИЛЯЦИИ

*Н.А. Петрова, Н.М. Галеева, Ю.В. Петренко,
Н.С. Киселева, Т.В. Мамаева, С.А. Якунин, И.В. Ильина,
И.В. Мызникова, Е.В. Полякова, Д.О. Иванов*

*ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАМН, Москва, Россия*

Наталья Александровна Петрова — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно — исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; *Наиля Мансуровна Галеева* — кандидат медицинских наук, врач-лаборант генетик лаборатории ДНК-диагностики ФГБУ «Медико-генетического научного центра» РАМН, Москва; *Юрий Валентинович Петренко* — кандидат медицинских наук, заведующий научно — исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; *Наталья Сергеевна Киселева* — врач отделения патологии новорожденных и недоношенных детей. Федеральный специализированный перинатальный центр ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; *Татьяна Валерьевна Мамаева* — врач отделения патологии новорожденных и недоношенных детей. Федеральный специализированный перинатальный центр ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; *Сергей Александрович Якунин* — врач отделения анестезиологии и реанимации новорожденных. Федеральный специализированный перинатальный центр ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; *Ирина Владимировна Ильина* — врач-пульмонолог. Федеральный специализированный перинатальный центр ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; *Ирина Владимировна Мызникова* — заведующая отделением физиологии новорожденных. Федеральный специализированный перинатальный центр ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; *Елена Владимировна Полякова* — врач ультразвуковой диагностики, врач-неонатолог. Федеральный специализированный перинатальный центр ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; *Дмитрий Олегович Иванов* — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург.

Контактная информация: Федеральный специализированный перинатальный центр, ул. Аккуратова, д. 2, лит. Б., Санкт-Петербург, 197341. E-mail: natalja5@yandex.ru (Петрова Н.А.).

Резюме

В статье представлен клинический случай выявления у новорожденного ребенка синдрома врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции. Данный синдром характеризуется нарушением автономной регуляции дыхания, приводящим к альвеолярной гиповентиляции. Клинический интерес представляет течение и диагностика данного заболевания у детей с эпизодической или постоянной гиповентиляцией, гипоксемией и гиперкапнией с первых дней жизни при отсутствии у них метаболических, кардиореспираторных или нейромышечных заболеваний.

Ключевые слова: неонатология, новорожденные, синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции, синдром Ундины.

A CLINICAL CASE OF CONGENITAL CENTRAL HYPOVENTILATION SYNDROME IN AN INFANT

*N.A. Petrova, N.M. Galeeva, Y.V. Petrenko, N.S. Kiseleva, T.V. Mamaeva, S.A. Yakunin,
I.V. Il'ina, I.V. Myznikova, E.V. Polyakova, D.O. Ivanov*

*Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia
DNA diagnostic laboratory, Research Centre for Medical Genetic, Moscow, Russia*

Corresponding author: Natalia A. Petrova, Institute of Perinatology and Pediatrics, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: natalja5@yandex.ru (Natalya A. Petrova — PhD., senior researcher of the physiology and pathology of newborns laboratory, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract

The article presents a case of congenital central hypoventilation syndrome in a newborn infant. This syndrome is characterized by alveolar hypoventilation and autonomous dysregulation. Clinical interest is for clinical presentation and diagnosis of the disease in children with episodic or permanent hypoventilation, hypoxemia and hypercapnia from the first days of life in the absence of metabolic, cardio-respiratory or neuromuscular diseases.

Key words: neonatology, newborn, congenital central hypoventilation syndrome, Ondine course.

Статья поступила в редакцию 01.08.13, принята к печати 20.08.13.

В России в настоящее время живет около 10 детей с диагностированным синдромом врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции (СВЦАГВ). Единый реестр таких пациентов отсутствует. В мире диагностировано около 1000 случаев, однако, специалисты предполагают вероятную гиподиагностику этого заболевания [1]. Это связано со значительным количеством вариантов легкого течения.

Впервые СВЦАГВ (Congenital central hypoventilation syndrome (CCHS)) у новорожденного был описан в 1970 г. R. Mellins и соавт. как синдром Ундины [2]. По древней германской легенде, нимфа Ундина влюбилась в человека. За измену он был наказан тем, что должен был контролировать все функции своего организма, в том числе дыхание. Когда он уснул, дыхание его остановилось, и он умер. В настоящее время термин «синдром Ундины» считается некорректным, так как многие больные не перестают совсем дышать во сне.

СВЦАГВ — синдром, характеризующийся альвеолярной гиповентиляцией и нарушением автономной регуляции дыхания. СВЦАГВ следует предполагать у детей с эпизодической или постоянной гиповентиляцией, гипоксемией и гиперкапнией с первых дней жизни при отсутствии у них метаболических, кардио-респираторных или нейромышечных заболеваний. Большинство пациентов дышат нормально во время бодрствования и

гиповентилированы во сне, в большей степени в фазу медленного сна. Наиболее тяжелые пациенты нуждаются во вспомогательной вентиляции и во время бодрствования. При СВЦАГВ снижена или отсутствует динамика изменения объема вентиляции при спонтанном дыхании и/или при произвольно управляемой механической вентиляции легких в условиях прогрессирующей гиперкапнии (вентиляторный ответ), а также реакция пробуждения и ощущение диспноэ при гиперкапнии и гипоксемии [3–5].

Сравнительно недавно, в 2003 году, обнаружено, что у больных СВЦАГВ имеется мутация в гене *PNOX2B*. Этот ген кодирует транскрипционный фактор, участвующий в регуляции экспрессии генов, ответственных за развитие автономной нервной системы [6, 7]. Сегодня для постановки диагноза требуется молекулярно-генетическое подтверждение. Более 90 % пациентов являются гетерозиготными носителями так называемой PARM (polyalanin repeat mutation) мутации, характеризующейся экспансией GCN-повторов и увеличением количества аланинов — от 24 до 33, с генотипами 20/24 — 20/33 (нормальный генотип — 20/20). Остальные 10 % пациентов имеют NPARM (non-PARM) мутации в гене *PNOX2B*. Выявлена зависимость между количеством полиаланиновых повторов и тяжестью автономной дисфункции. Так, пациенты с генотипом 20/24, 20/25 редко

нуждаются в 24-часовой вентиляции, известны случаи с поздней манифестацией, когда нетяжелая гиповентиляция появлялась после использования препаратов, угнетающих дыхание, наркоза или респираторных инфекций; при генотипе 20/26 степень гиповентиляции варьирует в зависимости от уровня активности пациента; пациенты с генотипом 20/27–20/33 и NPARM обычно нуждаются в постоянной вспомогательной вентиляции.

Кроме нарушений дыхания синдром может включать и другие проявления автономной дисрегуляции: болезнь Гиршпрунга (выявляется у 20 % больных), опухоли нервного гребня (нейробластома, ганглионеврома — в основном у носителей NPARM мутации), аритмии [1].

СВЦАГВ — аутосомно-доминантное заболевание. Большинство мутаций в гене *PNOX2B* возникают *de novo*, однако в 5–10 % случаев у одного из родителей выявляют бессимптомный мозаицизм по данной мутации. В редких случаях один из родителей является больным. Возможно проведение пренатальной ДНК-диагностики СВЦАГВ.

СВЦАГВ — заболевание, от которого невозможно вылечиться. Препараты, стимулирующие дыхательный центр, неэффективны. Изолированная подача кислорода не устраняет гиповентиляцию. Всю жизнь таким пациентам будет необходимо проведение вспомогательной вентиляции в том или ином виде.

Существуют три стратегии вентиляции детей с СВЦАГВ. Американское Торакальное Общество настаивает на необходимости вентиляции через трахеостомическую трубку (ТТ) по крайней мере первые 6–7 лет жизни. Затем детям, нуждающимся в вентиляции только ночью, можно переходить к масочной вентиляции с двухуровневым положительным давлением (Bi-Level). Некоторые специалисты, в частности, из Великобритании, используют неинвазивную вентиляцию (НИВ) с первых месяцев жизни [8]. Вентиляция с применением отрицательного давления может быть использована, но сопряжена с техническими трудностями. По определенным показаниям возможна имплантация диафрагмального стимулятора [9].

Пациенты с СВЦАГВ требуют специализированного мультидисциплинарного наблюдения, включающего ежегодные полисомнографические обследования, холтеровское мониторирование, осмотры офтальмолога, исследования катехоламинов в моче, оценку психомоторного и интеллектуального развития.

Прогноз заболевания зависит от степени автономной дисрегуляции нервной системы. С улучшением помощи таким больным при условии адекватной

вентиляции все большее количество детей имеют нормальные показатели психомоторного и интеллектуального развития, ведут активную социальную жизнь, имеют свою семью [<http://www.cchsnetwork.org/>].

Для адекватного развития и социальной адаптации такие дети должны жить дома. В России пока отсутствует юридическая и материальная база для проведения хронической вспомогательной вентиляции вне лечебного учреждения. Домашняя вентиляция должна проводиться под постоянным контролем пульсоксиметрии, транскутанного мониторинга pCO_2 . Дома также должны быть автономный источник электроэнергии, концентратор кислорода, два аппарата для искусственной вентиляции, отсос для санации трахеостомической трубки, расходные материалы, мешок Амбу. Необходима специализированная служба для контроля над проведением домашней вентиляции. Во многих странах такие семьи обеспечиваются ночным персоналом по уходу.

Приводим случай наблюдения ребенка с СВЦАГВ

Девочка В. Родилась в Перинатальном центре ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова в 2012 году. Девочка от 1 беременности, из дихориальной диамниотической двойни. По данным ультразвукового исследования в 22 недели выявлено многоводие обоих плодов, предлежание плаценты. Матери 40 лет, без хронической соматической патологии, не курит, не злоупотребляет алкоголем и наркотическими веществами. Роды в 31 2/7 недель, экстренное кесарево сечение в связи с отслойкой предлежащей плаценты. Родилась первой из двойни с массой тела 1800 г, длиной 44 см, окружностью головы 30 см., окружностью груди 29 см. Оценка по шкале Апгар: 3/5/7 баллов. Околоплодные воды светлые.

Гистология плаценты: Хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты, краевой децидуит.

Состояние с рождения тяжелое. Крика нет. Самостоятельное дыхание отсутствует, частота сердечных сокращений (ЧСС) < 100 ударов в минуту. Вспомогательная вентиляция маской с FiO_2 40 %. На 30 секунде произведена интубация трахеи, начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ) по системе Айра. К 1 минуте ЧСС > 100 ударов в минуту, дыхание жесткое, крепитирующие распространенные хрипы, цианоз, гипотония, гипорефлексия. Порозовела к 3 минуте. К 5 минуте: ЧСС > 100 ударов в минуту, акроцианоз, гипотония, гипорефлексия. Подключена к аппарату ИВЛ в режиме управление давлением с началь-

ными параметрами FiO_2 60 %, давление на входе $\text{Pin} +20,0$ см водного столба, давление в конце выдоха $\text{PEEP} + 5$ см вод. ст., среднее давление в дыхательных путях $\text{MAP} 10$ см вод. ст.. Оценка по шкале Сильвермана 9 баллов. Через 1 ч и 10 часов введен Курсурф, параметры ИВЛ снижены. Через 3 часа после рождения в капиллярной крови смешанный метаболический ацидоз, $\text{pH} 7,17$, pCO_2 69 мм ртутного столба, pO_2 44,3 мм рт. ст., $\text{BE}-6,2$. В клиническом анализе крови гемоглобин 121 г/л, гематокрит 34,6 %, лейкоциты $15,2 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $311 \cdot 10^9/\text{л}$. В возрасте 8 часов $\text{pH} 7,42$, pCO_2 55 мм рт. ст., pO_2 48 мм рт. ст., $\text{BE}-3,2$. Экстубирована через 14 часов, переведена на назальный СРАР с FiO_2 25 %, $\text{PEEP} + 5$ мм вод. ст. В течение 42 часов постепенно нарастал дыхательный ацидоз, достигший уровня $\text{pH} 7,16$, pCO_2 74 мм рт. ст., pO_2 44,9 мм рт. ст., $\text{BE}-4,4$. На рентгенограмме органов грудной клетки — ателектаз 9–10 сегментов левого легкого. Возобновлена ИВЛ, экстубирована через 40 часов. На контрольной рентгенограмме ателектаз расправлен. В дальнейшем на самостоятельном дыхании, получала кислородную поддержку посредством подачи кислорода в кувез со скоростью 2 л/мин. Отмечались апноэ. Уровень капиллярного pCO_2 удерживался в пределах 58–60 мм рт. ст.

Эхокардиография на 3 сутки жизни: функционирующий открытый артериальный проток (ОАП) 2,5 мм с признаками диастолического обкрадывания мозгового, мезентериального и почечного кровотока. С 3 по 5 сутки проводилось медикаментозное закрытие ОАП препаратом Педиа согласно Протокола, рекомендованного исполнительным комитетом РАСПМ от 03.10.09. Терапия эффективна, к 5-му дню жизни подтверждено закрытие ОАП.

В неврологическом статусе — синдром угнетения центральной нервной системы. Диагностировано внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 1 степени справа.

Энтеральное питание (ЭП) с 1-х суток жизни, отмечались эпизоды нарушения толерантности к ЭП.

В связи с острой кровопотерей (Hb 121 г/л, Ht 34,6 %, отслойка плаценты) в первые сутки жизни проводилась заместительная гемотрансфузия эритроцитарной взвесью. Уровень гемоглобина после гемотрансфузии 130 г/л. Профилактика апноэ кофеина бензоатом начата с первых суток.

За остальное время наблюдения за состоянием ребенка показатели клинического анализа крови в пределах возрастной нормы. В биохимическом анализе крови было выявлено повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 10 мг/л в 1 с.ж. с последующим снижением до 0,59 мг/л к 5 суткам.

Максимальный уровень билирубина 159 мкмоль/л за счет непрямой фракции. Остальные показатели биохимического мониторинга за время наблюдения в пределах физиологической нормы.

Пациентка поступила в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей в возрасте 7 дней. Диагноз при переводе: Основной: Апноэ новорожденного неустановленной этиологии (Р 28.4). Сопутствующий: Синдром дыхательных расстройств, стадия разрешения. Дыхательная недостаточность 1 степени. Ателектаз нижней доли левого легкого в анамнезе. Ишемия мозга 1 степени, синдром угнетения. Внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени справа. Открытый артериальный проток, медикаментозное закрытие. Постгеморрагическая анемия, гемотрансфузия № 1. Срок гестации 31 2/7 недель. Первая из двойни.

В динамике: состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности 1 степени, сохраняющихся апноэ. Эпизоды апноэ самостоятельно купировались, периодически требовали тактильной стимуляции, расценены как апноэ недоношенных. Девочка получала дотацию кислорода, который подавался в кувез воронкой со скоростью 2 л/мин, в связи с апноэ, отчетливой кислородозависимости не было. Гемодинамика стабильна. В неврологическом статусе — умеренное угнетение, реакция на осмотр в виде слабого крика, двигательной активности, открывания глаз. Сосала пустышку, вызывались рефлексы Бабинского и хватательный, без очаговой симптоматики. ЭП частично через зонд смесью Альфаре, постепенно переведена на грудное молоко, увеличивался объем питания. Срыгиваний не было.

В течение второй недели жизни сохранялись кратковременные эпизоды апноэ, отмечалось поверхностное дыхание, брадипноэ с частотой 30–36 в минуту. Дыхание с небольшими втяжениями межреберий, равномерно проводилось во все отделы, без хрипов. ЧСС 140–160 ударов в минуту, выслушивался короткий систолический шум в точке Боткина. В капиллярной крови отмечалась умеренная гиперкапния, pCO_2 составляло 49–67 мм рт. ст. Оксигенирована по данным анализа газового состава капиллярной крови и пульсоксиметрии достаточно. В дополнительной кислородной терапии не нуждалась, подача кислорода прекращена с 10 дня жизни. Отмечалось некоторое уменьшение общей активности, однако девочка сосала из рожка, реагировала на осмотр. На рентгенограмме легких — пневматизация легких равномерная, удовлетворительная, без очаговых изменений. В 14–17 сутки жизни газовый состав крови не анализировался в связи с удовлетворительными данными пуль-

соксиметрии, отсутствием отрицательной динамики в клинической картине.

На 18 день жизни отмечено появление кислородной зависимости, постепенное снижение общей активности; брадипноэ до 28 в минуту было расценено как проявление угнетения ЦНС. Механика дыхания не нарушена, аускультативно дыхание проводится по всем полям, ослаблено. ЧСС 146 ударов в минуту. Артериальное давление 68/32 (среднее 48) мм рт. ст. Признаков нарушения гемодинамики не отмечено. В капиллярной крови — декомпенсированный дыхательный ацидоз с pH 7,026, $p\text{CO}_2$ 166 мм рт. ст., $p\text{O}_2$ 60,7 мм рт. ст., BE +3,0. Обратило внимание отсутствие реакции на гиперкапнию в виде увеличения частоты и изменения механики дыхания. В неврологическом статусе — сопор. Девочка переведена в отделение реанимации новорожденных для осуществления респираторной поддержки. К терапии добавлен зуфиллин, ингаляции с беродуалом (3 капли*2 раза в сутки) и пульмикортом (500 мкг/сутки), антибактериальная терапия цефотаксимом. На момент ухудшения состояния в клиническом анализе крови — гемоглобин 103 г/л, гематокрит 30,4 %, лейкоциты $6,7 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $317 \cdot 10^9/\text{л}$. СРБ — 2 мг/л.

Нейросонография — без отрицательной динамики. VLS=VLD=12 мм, V3=20 мм, височные рога не расширены. Полость Верге 4,0 мм. Ликворные пути в норме. Умеренно повышена эхоплотность перивентрикулярных зон в затылочных областях. ВЖК 1 степени с двух сторон в стадии резорбции.

ЭХО-кардиография — ОАП 1,0 мм. Открытое овальное окно 2,0 мм с лево-правым сбросом. Сократительная функция удовлетворительная. Признаков диастолического обкрадывания церебрального, мезентериального, ренального кровотока нет.

На фоне проведения контролируемой по давлению неинвазивной вентиляции (НИВ, NIV-PC) с параметрами FiO_2 30–23 %, PEEP +5 см вод. ст., PIP 7+5 (12) см вод. ст., частота вдохов 30–40 в минуту $p\text{CO}_2$ снизилось до 52 мм в течение 17 часов, через 28 часов ребенок переведен на самостоятельное дыхание.

К окончанию 2 суток после перевода на самостоятельное дыхание уровень $p\text{CO}_2$ вновь вырос до 149 мм рт. ст. pH — 7,04, с нормализацией на НИВ с приведенными выше параметрами в течение 10 часов. В дальнейшем неоднократные попытки перевода на самостоятельное дыхание сопровождались нарастанием гиперкапнии с быстрым восстановлением на фоне НИВ. Уровень $p\text{O}_2$ оставался в норме.

Динамика течения основного заболевания, объем и виды респираторной терапии, отсутствие

эффекта от лекарственной терапии позволили предположить центральный механизм дыхательных нарушений. Отсутствие физиологической реакции на гиперкапнию позволило предположить синдром врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции. Образец крови на «сухом пятне» был отправлен в лабораторию ДНК-диагностики ФГБУ «МГНЦ» РАМН в Москве для поиска частых мутаций в гене *RHOX2B*.

В то же время проводился дифференциальный диагноз со следующими заболеваниями:

– патология сердечно-сосудистой системы

1. при повторной ЭХО-кардиографии — ОАП 1 мм, гемодинамически незначим.

2. Холтер-мониторирование — частотные характеристики ЧСС в норме, клинически значимых нарушений ритма не зарегистрировано, в течение 25 % времени суток — удлинение интервала QT более 450 мс.

3. электрокардиография — ритм синусовый с ЧСС 152 в мин, интервал QT 260 мс, скорректированный QT — 418 мс — на верхней границе нормы.

– патология ЦНС

1. МРТ головного мозга — признаки диффузного бескислотного поражения белого вещества больших полушарий головного мозга с признаками расширения субарахноидальных пространств (САП) и цистерн головного мозга (изменения могут соответствовать гипоксически ишемическому поражению).

2. по данным электроэнцефалограммы — средняя степень нарушения функционального состояния головного мозга, эпизоды замедления дыхательной активности опосредованно влияют на биоэлектрическую активность головного мозга в виде снижения ее за счет гипоксии.

3. УЗИ шейного отдела позвоночника умеренное сужение заднего САП без признаков компрессии спинного мозга.

4. нейромышечные заболевания: электронейромиография — убедительных данных за диффузный денервационный процесс и нарушение нервно-мышечной передачи не получено;

– обменные нарушения: тандемная масс-спектрометрия: лабораторных показателей, характерных для наследственных болезней обмена (аминоацидопатии, органические ацидемии, дефекты β -окисления жирных кислот) не выявлено;

– УЗИ органов брюшной полости: постгипоксические изменения паренхимы почек на фоне незрелости. Дисплазия паренхимы почек?

– провести полисомнографическое исследование невозможно по техническим причинам.

В течение 11 дней был получен результат прямой ДНК-диагностики: выявлена экспансия GCN-повторов, локализованных в гене *PNOX2B*, приводящая к увеличению длины полиаланинового тракта до 25 аминокислот (20/25).

Таким образом, подтвержден диагноз синдрома врожденной центральной альвеолярной гиповентиляции. Диагноз установлен в возрасте 1,5 месяцев. Родителям пациентки В. рекомендовано генетическое обследование, которое на настоящий момент ими еще не выполнено. У сестры-близнеца отсутствовали клинические признаки СВЦАГВ, неоднократно проводилось исследование газового состава крови, мониторинг сатурации; генетический анализ также не был выполнен.

Согласно документа Американского Торакального Общества (American Thoracic Society, ATS) СВЦАГВ является абсолютным показанием к наложению трахеостомы с целью «обеспечения оптимальной оксигенации и вентиляции с первых дней жизни для наилучшего нейрокогнитивного исхода» [1]. Авторы не рекомендуют НИВ при СВЦАГВ до возраста 6–7 лет. Вентиляция через трахеостомическую трубку обеспечивает стабильность дыхательных путей, лучший контроль пикового давления, позволяет избежать использования лицевых интерфейсов, деформации верхней челюсти и повреждения кожи.

С другой стороны, в 2004 г. в Европе 53,4 % пациентов вентилировались неинвазивными методами, против 24,4 % в США [10]. Авторы из Великобритании считают возможным ведение детей с СВЦАГВ с помощью НИВ при условии необходимости в ней только во время сна [8]. С их точки зрения, это позволит избежать таких возможных негативных последствий трахеостомии, как колонизация нижних дыхательных путей, нарушение формирования речи, риск блокады дыхательных путей, смерти; необходимости в отсасывании слизи и увлажнении. Другие проблемы, связанные с использованием НИВ: с одной стороны, изначально «неустойчивый» сон у младенцев и детей раннего возраста, с другой стороны, использование маски может приводить к нарушению архитектоники сна, прерывистому сну, что может сказаться на нейрокогнитивном развитии; трудности подбора подходящей маски (небольшое количество вариантов на мировом рынке, отсутствие сертифицированных детских масок в России). Необходим тщательный контроль оксигенации, регулярная оценка формы лицевого черепа, нейрокогнитивного развития.

От наложения трахеостомы родители пациентки В. отказались.

В последующем проводилась непрерывная контролируемая по давлению НИВ аппаратом Servo-I с параметрами: FiO₂ 21 %, РЕЕР +5 см вод. ст., PIP 5+8/9 см вод. ст., ЧД 35–30 вдохов в минуту через назальную маску. Целевые значения рСО₂ в капиллярной крови — 35–50 мм рт. ст., SpO₂ — более 94 % [1]. С возраста 2 месяцев делались перерывы во вспомогательной вентиляции для энтерального кормления под контролем SpO₂, транскутанного мониторинга рСО₂. По мере увеличения возраста девочка все дольше могла адекватно дышать самостоятельно во время бодрствования. С возраста 3 месяцев НИВ проводится только во время сна.

Мы, безусловно, столкнулись с техническими сложностями проведения неинвазивной масочной вентиляции у ребенка раннего возраста. С родителями неоднократно проводились беседы о показаниях к наложению трахеостомы, однако, согласие не было получено.

Перед выпиской проведено повторное холтеровское мониторирование. Наблюдалось удлинение скорректированного QT-интервала свыше 450 мс в течение 25 % времени. По данным ЭКГ: элементы синдрома реполяризации, QT скорректированный 0,41 мс.

Респираторный мониторинг (плетизмография + пульсоксиметрия), возраст — 4,5 месяца. Монитор Embletta.

Длительность записи 515,3 мин. Сон — 410 мин.

NIV+PC — 2 сеанса: 30 мин и 1 ч 53 мин. (всего 2 ч 23 мин)

Средняя SpO₂ 95,8 %. Во время NIV SpO₂ 97–100 %.

При самостоятельном дыхании во время сна SpO₂ 90–94–96 %, десатураций 124 (14,4/час); из них падения SpO₂ < 90 % — 54 (6,3/час); < 85 % — 15 (1,7/час); < 80 % — 1 (0,1/час);

центральных апноэ — 25 (2,9/час), длительностью средней 7,2 с, max — 10,1 с, сопровождаются десатурациями.

Время, проведенное с SpO₂ < 90 % — 19,1 мин

Оценить периоды гипопноэ не представляется возможным.

Девочка провела в стационаре 144 дня. Выписана по настоятельному требованию родителей, которые были обучены технике проведения НИВ, интерпретации данных мониторинга, уходу за ребенком, приемам оказания неотложной помощи. Родителями самостоятельно был приобретен аппарат неинвазивной вентиляции, не сертифицированный в Российской Федерации, пульсоксиметр, транскутанный монитор рСО₂.

Рекомендации при выписке:

1. масочная неинвазивная вентиляция во время сна: NIV + pressure control, параметры: частота 28 в минуту; FiO₂ 21 %; РЕЕР 4 см вод. ст.; Pin 12 см вод. ст. Пульсоксиметрия постоянно во время сна и 1 раз в 2 часа в периоды бодрствования.

Для обеспечения безопасности возле ребенка всегда, в том числе во время прогулок, должны находиться мешок Амбу, телефон, портативный аппарат ИВЛ.

Исправность всех перечисленных предметов должна проверяться ежедневно.

2. Наблюдение педиатра, пульмонолога, невролога. Наблюдение врача детской реанимационной бригады скорой помощи; плановые осмотры реаниматолога 2 раза за первую неделю после выписки, далее 1 раз в неделю в течение 3 недель, далее — 1 раз в месяц — оценка состояния, проверка и коррекция параметров вентиляции, исправности работы оборудования, правильности ухода за ребенком и оборудованием. Организация забора анализов, максимально возможного наблюдения на дому.

3. Профилактическая иммунизация с учетом высокого риска осложнений инфекционных заболеваний.

4. Для дальнейшего ведения (выяснения вентиляционных потребностей в различные периоды сна и степени активности, определение показаний к установке стимулятора диафрагмальных нервов как альтернативы продленной ИВЛ, исключения сопутствующих нарушений работы автономной нервной системы) в соответствии с современными международными рекомендациями пациенту требуется ежегодное проведение специализированного полисомнологического обследования в лаборатории, имеющей опыт и сертифицированной в обследовании и ведении пациентов с СВЦАГВ.

5. Ежегодно проведение холтеровского мониторирования, эхокардиографии (оценка состояния правых отделов сердца).

В дальнейшем девочка наблюдалась профильными специалистами в консультативно-диагностическом отделении Перинатального центра, родителям оказывалась консультативная помощь относительно проведения вспомогательной неинвазивной вентиляции. Девочка находилась на НИВ в ночные часы, за исключением периода прорезывания зубов, когда сон был беспокойным, она «боролась» с маской. Тем не менее SpO₂ не опускалась ниже 90 %, тсрСО₂ удерживалось на уровне менее 50–55 мм рт.ст.

В возрасте 11 месяцев девочка перенесла ротовирусную инфекцию, подтвержденную методом

полимеразной цепной реакции, с рвотой, диареей и субфебрильной лихорадкой в течение 8 дней. За сутки до появления указанных симптомов, то есть в продромальном периоде, сразу после засыпания ребенка SpO₂ снизилась до 80 %, что потребовало немедленного начала вспомогательной вентиляции. В течение всей болезни SpO₂ во сне стремительно снижалась до 70–75 % в отсутствие апноэ, восстанавливаясь только во время проведения НИВ с минимальными физиологическими параметрами. Во время дневного сна уровень SpO₂ при самостоятельном дыхании составлял 85–90 %.

В возрасте 1 года психомоторное, речевое развитие девочки соответствует возрасту, она не отстает от сестры-близнеца.

Заключение

Пациентка В. имеет достаточно благоприятный вариант течения СВЦАГВ, что связано с характером мутации гена *RHOX2B* — 20/25. Обусловленная непосредственно генетическим заболеванием клиническая картина, вероятно, в первые недели жизни усугубилась недоношенностью и перенесенной в результате особенностей течения родов гипоксией. Столь выраженная симптоматика позволила заподозрить редкое заболевание — СВЦАГВ. Был соблюден рекомендуемый ведущими мировыми специалистами алгоритм диагностики и диагноз поставлен в достаточно ранние сроки, что позволило проводить адекватную вентиляцию и избежать дальнейшей избыточной терапии. Опыт перенесенного в возрасте одиннадцати месяцев инфекционного заболевания подтверждает необходимость постоянного мониторингирования показателей эффективности дыхания у больных СВЦАГВ по крайней мере, во время сна [1]. Даже заболевание нереспираторной природы у больной с благоприятным (практически бессимптомным на данный момент) течением привело к гиповентиляции. Мы считаем, что выбранная совместно с родителями тактика ведения ребенка с использованием НИВ оказалась в данном клиническом наблюдении успешной, и надеемся, что девочка и далее будет толерантна к использованию маски во время сна. Тем не менее, каждый ребенок с СВЦАГВ требует индивидуального взвешенного решения относительно метода проведения вспомогательной вентиляции с учетом степени выраженности гиповентиляции, стабильности дыхательных путей, мнения родителей, социальных особенностей, возможностей и опыта медицинского Центра.

Литература

1. Weese-Mayer D., Berry-Kravis E., Ceccherini I, et al. An official ATS clinical policy statement: Congenital central hypoventilation syndrome: genetic basis, diagnosis, and management // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2010 — Vol. 181, — P. 626–644.
2. Mellins R., Balfour H., Turino G., Winters R. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). Report of an infant born with this syndrome and review of the literature // *Medicine (Baltimore)* — 1970. — Vol. 49, — P. 487–504.
3. Paton J., Swaminathan S., Sargent C., Keens T. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in awake children with congenital central hypoventilation syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1989. — Vol. 140, — P. 368–372.
4. Shea S., Andres L., Shannon D., et al. Respiratory sensations in subjects who lack a ventilatory response to CO₂ // *Respir. Physiol.* — 1993. — Vol. 93, — P. 203–219.
5. Marcus C., Bautista D., Amihyia A. et al. Hypercapnic arousal responses in children with congenital central hypoventilation syndrome // *Pediatrics.* — 1991. — Vol. 88, — P. 993–998.
6. Amiel J., Laudier B., Attie-Bitach T., et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome // *Nat Genet.* — 2003. — Vol. 33, — P. 459–461.
7. Weese-Mayer D., Berry-Kravis E., Zhou L. et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: Analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in *PHOX2B* // *Am J Med Genet A.* — 2003. — Vol. 123A, — P. 267–278.
8. Ramesh P., Boit P., Samuels M. Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* — 2008. — Vol. 93(6), — P. 400–403.
9. Ali A., Flageole H. Diaphragmatic pacing for the treatment of congenital central alveolar hypoventilation syndrome // *J Pediatr Surg.* — May 2008. — Vol. 43, № 5, — P. 792–796.
10. Vanderlaan M., Holbrook C., Wang M., et al. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome // *Pediatr Pulmonol.* — 2004. — Vol. 37, — P. 217–229.

НЕКОТОРЫЕ ШТРИХИ К ОТКРЫТИЮ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Т.К. Мавропуло¹, Д.О. Иванов², Ю.В. Петренко², Д.Н. Сурков¹

¹ Областная детская клиническая больница, Днепропетровск, Украина

² ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Мавропуло Татьяна Карловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии 2 и неонатологии «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»; *Иванов Дмитрий Олегович* — доктор медицинских наук, директор Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Петренко Юрий Валентинович* — кандидат медицинских наук, заведующей лабораторией физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Сурков Денис Николаевич* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии и интенсивной терапии для новорожденных Областной ДКБ, г. Днепропетровска.

Контактная информация: ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: alez1964@yandex.ru (Петренко Ю.В.).

Резюме

В статье рассмотрены основные этапы открытий, связанных с гормонами надпочечников. Показана роль российских ученых.

Ключевые слова: надпочечники, история.

SOME FINISHING TOUCHES TO THE DISCOVERY OF ADRENAL HORMONES

T.K. Mavropulo¹, D.O. Ivanov², Y.V. Petrenko², D.N. Surkov¹

¹ Dnepropetrovsk Regional Pediatric Hospital, Dnepropetrovsk, Ukraine

² Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. E-mail: alez1964@yandex.ru (Yuriy V. Petrenko — PhD., head of the pediatric physiology and pathology laboratory).

Abstract

The article describes the main stages of discoveries related to adrenal hormones. The role of Russian scientists describes.

Key words: adrenal glands, is history.

Статья поступила в редакцию 01.06.13, принята к печати 10.06.13.

Немного истории. Опять, скажут некоторые читатели. Ответим им словами знаменитого японского самурая Цунэтомо Ямамото (1659–1719), написавшего книгу Хагакурэ (Сокрытое в листе): «Когда тебе рассказывают истории о выдающихся людях, ты должен слушать их очень внимательно, даже если тебе их рассказывают не впервые. Если, слушая что-то в десятый или двадцатый раз, ты неожиданно достигнешь понимания, это будет незабываемое мгновение. В скучных разговорах о людях прошлого сокрыты тайны их великих свершений» [1].

Как сообщают Н.А. Шерешевский и соавт. (1936) [2] впервые надпочечники, как совершенно отдельный орган описал в 1569 году лейбмедик папы Римского Бартоломео Евстахий. И надо отметить, что это является общепринятым мнением во многих литературных источниках.

С другой стороны, в очень интересной работе Carmichael S.W. (1989) [3], автор указывает, что первое упоминание о надпочечниках встречается в Библии, в книге Левит 3:4 «And the two kidneys, and the fat that is on them, which is by the flanks ...». В Синодальном переводе Библии [4] это звучит следующим образом: «и обе почки и тук, который на них, который на стегнах.....» (Примечание: тук (русс.) — жир; стегно (русс.) — бедро).

Тот же автор [3] со ссылкой на работу Simon M., написанной в 1906 году, обращает внимание, что описание надпочечников оставил и Клавдий Гален. Правда, почему-то он описывает только левый надпочечник, упоминая его как «свободное тело» (loose flesh). Он также описывает левую надпочечную вену, связанную с почечной веной. Сам К. Гален считал, что это образование является добавочной почечной тканью.

Функции этого органа долго оставались не ясны, но предпринимались многочисленные попытки с целью выяснения их роли в организме. Например, академия наук в Бордо в 1716 году организовал конкурс, основной целью которого было выяснение функции надпочечника. Председателем комиссии был назначен знаменитый французский мыслитель Шарль-Луи де Монтескьё. Докладывая полученные результаты, он отметил, что итоги исследований не позволили выяснить функцию этого органа и возможно: «Быть может, случай поможет когда-либо ответить на этот вопрос».

В очень познавательной работе П.Ю. Степаненко (2003) [5] указывает, что приоритет первого полного описания микроскопической анатомии надпочечника человека принадлежит Альбрехту фон Кёлликеру (Albrecht von Koelliker, 1817–1905) немецкому анатому, зоологу и гистологу, члену

корреспонденту Петербургской академии наук. В 1852 г. он издал замечательное руководство, не потерявшего актуальности до настоящего времени. Руководство прекрасно иллюстрировано и большое значение имеет его анализ функции надпочечников. В 1866 году руководство было издано на русском языке [6]. А. Кёлликер ясно указывает: «Я рассматриваю корковое и мозговое вещество как физиологически разные.» Как отмечает П.Ю. Степаненко, вероятно, эта точка зрения была пропущена его современником Томасом Аддисоном. В отношении функции коры и мозгового слоя надпочечников А. Кёлликер сообщал, что кора надпочечников может быть условно оценена как сосудистые железы («blood — vascular glands»), связанные с секрецией, а мозговое вещество — как прибор нервной системы, в котором клеточные элементы и нервные сплетения состоят в отношении друг к другу пока еще полностью не установленном.

В 1848 году британский врач Томас Аддисон приступил к исследованиям болезни, начинающейся с мышечной слабости, утомляемости, пигментации, истощения организма и завершалась смертью больного. Он отметил, что наиболее постоянной симптоматикой является общая слабость и падение температуры тела. При этом симптоматика заболевания может развиваться постепенно. Во время патологического исследования он обратил внимание на изменение коркового слоя надпочечников. Обычно поражение наступало в результате туберкулезного или ракового процесса. Иногда выявлялись склеротические изменения. У некоторых больных непосредственного поражения надпочечников не было, но тогда выявлялись изменения в области нервных ганглиев n. splanchnici plexus solaris. 1848 год считается годом возникновения современной эндокринологии. В 1855 году Т. Аддисон в монографии «Об общих и местных проявлениях болезни супраренальной капсулы» описал клинику недостаточности коркового вещества надпочечников. В честь автора, по предложению А. Труссо, болезнь получила название аддисоновой.

В 1856 г. французский медик Шарль Броун-Секар установил, что после удаления обоих надпочечников подопытные животные погибают в течение первых 15 часов «при явлениях прогрессирующей слабости, затруднения дыхания и общего паралича». Инъекции глицериновой или водной вытяжки надпочечных желез вызывали у животных повышение артериального давления, значительное сокращение сосудов и увеличение продолжительности сокращения скелетных мышц. Броун-Секар считал, что «между всеми клетками организма создается известная солидарность с помощью

внутрисекреторного механизма, существующего наряду с нервной системой» [7–10].

В 1856 году французский академик Альфред Вульпиан, впоследствии декан медицинского факультета Парижского Университета, продемонстрировал специфическое окрашивание медуллярного слоя надпочечников хлористым железом. Интересно, что при этом в крови вен, отходящих от надпочечника, была зарегистрирована аналогичная реакция, соответственно был сделан вывод: вещества дающие окраску переходят с током крови в вену.

Русский ученый Д.Галузинский проводил адреналэктомию у экспериментальных животных, изучал взаимосвязь надпочечников с другими железами внутренней секреции. В 1862 г. он опубликовал докторскую диссертацию «О значении надпочечных тел в животном организме».

Русский учёный, патолог, эндокринолог, иммунолог, микробиолог В.В. Подвысоцкий отметил роль надпочечников в регуляции обмена веществ, деятельности сосудистой и нервной систем. Уже в 1896 году [11] он рекомендовал хирургам «держать эту вытяжку (примеч. авторов: из надпочечников) на столе при операциях и в случае остановки сердца от хлороформа немедленно вводить ее». По сути говоря, некий прообраз противошоковой укладки.

Надо отметить, что заключение В.В. Подвысоцкий сделал не на «пустом месте». Еще в 1884 году А. Достоевский из лаборатории Ф.Н. Заварыкина провел исследования и выпустил работу, называвшуюся «Материалы к гистологии надпочечников» [12]. При ее выполнении, он впервые в мире установил способность клеток мозгового слоя надпочечников окрашиваться хромовыми солями. По его мнению, выявленная «хромофильность» клеток, объясняется наличием в мозговом слое специфических клеток, продуцирующих особое малостойкое вещество.

В. Колтыпин в 1889 году публикует результаты исследований, посвященные «О связи заболеваний надпочечников с пигментацией кожи при туберкулезе» [13].

К 1891 году относятся первые попытки лечения болезни Аддисона вытяжкой из надпочечников животных [7–10].

Основоположник российской и украинской школы патофизиологии, эндокринологии и геронтологии А.А. Богомолец в своей докторской диссертации «К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечных желез в здоровом и больном организме» (1909) впервые указал на липоидную природу гормонов коры надпочечников.

В 1910 году М. Н. Чебоксаров в своей докторской диссертации «О секреторных нервах надпочечников» показал, что секреторная деятельность мозгового вещества надпочечников регулируется нервной системой [7, 8, 10]. Анализируя эти работы, понимаешь, что это был не только «серебряный век русской поэзии», но и «серебрянный век русской науки». Хочется надеяться, впереди нас ждет «золотой век России» во всех областях. По крайней мере, все предпосылки для этого есть....

Но, все же, коснувшись вышеперечисленных работ и упомянув имя Владимира Валерьевича Подвысоцкого (рисунок 1) одного из «отцов» отечественной патологии, невозможно не сказать несколько слов об этом человеке, тем более что, как правило, врачи знают о нем очень мало. Родился он на Украине в 1857 году. В 1877 поступил и в 1884 году закончил медицинский факультет Киевского Университета. После успешной сдачи экзаменов в Медико-Хирургической Академии, был командирован для продолжения обучения в Мюнхен. После возвращения из-за границы В.В. Подвысоцкий защитил докторскую диссертацию и был избран Советом МХА приват-доцентом по общей патологии. После этого он вернулся в Киевский Университет, где последовательно занимал должности: приват-доцента, с 1888-го экстраординарного, с 1891-го ординарного профессора патологии, заведующего кафедрой общей и экспериментальной патологии. В эти годы он проводит ряд исследований, посвященные этиологической роли живых экзогенных паразитов в опухолевом процессе, многие из которых были первые в мире. Итогом изыскательских работ на кафедре стал выпуск замечательной монографии «Основы общей и экспериментальной патологии. Руководство к изучению больного человека», иллюстрированное прекрасными и оригинальными цветными рисунками автора. Указанное руководство выдержало в России 4 переиздания, было переведено на основные европейские языки. Как отмечал И.П. Павлов: «о достоинстве этого руководства достаточно свидетельствует то, что оно выдержало несколько русских изданий и было переведено на многие иностранные языки. Таким образом, Подвысоцкий явился учителем большого числа поколений врачей не только отечественных, но и иноземных. Его научные труды, труды его учеников и это руководство составляют его научный памятник» [14].

В конце XIX века было принято решение о создании в Новороссийском Университете (г. Одесса) медицинского факультета. Факультет был создан в течение года. Его первым деканом стал В.В. Подвысоцкий и возглавлял его в течении 1900–1905

Рисунок 1. В.В. Подвысоцкий (1857–1913).



годов. В это же время он стал редактором еженедельной общероссийской газеты «Врач», публиковавшей работы виднейших представителей как отечественной, так и зарубежной медицины. Это был его не первый опыт редактирования. С 1886 года В.В. Подвысоцкий был главным редактором ежемесячного журнала «Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии», выпускавшегося одновременно на русском и французском языках. Необходимо отметить, это давало возможность познакомить зарубежных коллег с успехами отечественной медицины. К сожалению, в большой степени в настоящее время мы это утратили, поскольку большинство отечественных журналов в силу разных причин не могут выпускать «иноязычную» версию.

Принц А.П. Ольденбургский, основатель Института экспериментальной медицины в Санкт-Петербурге, в 1905 году пригласил В.В. Подвысоцкого занять пост директора института. Основные исследования в этот период касались тем, начатых еще в Киеве: изучение роли инфекционных агентов в возникновении злокачественных опухолей. В 1909 году эту идею поддержал И.И. Мечников. Но еще раз подчеркнем, впервые эту идею в мире высказал именно В.В. Подвысоцкий.

Кроме того, как отмечают Ю.П. Голиков, О.В.Целярицкая [14] «еще в начале нашего века, следовательно, задолго до исследований иных ученых, В.В. Подвысоцкий предпринял ряд исследований по химиотерапии раковых опухолей». Таким образом, он является родоначальником химиотерапии в онкологии. В 1912 году В.В. Подвысоцкий начал заниматься организацией Всероссийской

выставки по гигиене в Петербурге. Ответственность и гигантский труд по организации выставки привели его к преждевременной кончине 22.01.1913 года. Материалы этой выставки в дальнейшем послужили основой для организации в нашем городе Музея гигиены на Итальянской улице, 25. Погребен замечательный ученый на Никольском кладбище Александро-Невской Лавры. Имеются замечательные воспоминания о В.В. Подвысоцком, принадлежащие перу знаменитого писателя и публициста В.М. Дорошевича «Подвысоцкий (Набросок портрета по листкам из дневника)», выпущенные в 1913 году [15].

Имеется еще один аспект деятельности В.В. Подвысоцкого: его учениками являлись крупнейшие патологии России и Советского Союза — А.А. Богомолец, Д.К. Заболотный, Л.А. Тарасевич, С.М. Щасный и др.

Особенно нам приятно подчеркнуть, что работы по влиянию различных методов терапии на злокачественные опухоли продолжил сотрудник Института экспериментальной медицины, пионер лучевой терапии, а позже первый заведующий кафедрой патологической физиологии Ленинградского Педиатрического Института (alma mater авторов) Е.С. Лондон. Он показал следующее:

1) Им впервые было установлено, что излучение радия в определенных дозах может убивать животных;

2) Он был первым исследователем, показавшим, что под влиянием лучей радия наиболее ранние и выраженные патогистологические изменения происходят в кроветворных, половых и лимфатических органах;

3) Он впервые в мире разработал и ввел в науку метод автордиографии [16].

Второй заведующий кафедрой патофизиологии в Педиатрическом институте Л.Р. Перельман был непосредственным учеником А.А. Богомольца. Л.Р. Перельман считается одним из основоположников иммунонейроэндокринологии. Именно так формировались научные школы, создавалась преемственность. К сожалению, в какой-то момент времени мы это утратили.

Выделение и синтез самих гормонов надпочечников состоялись в XX веке. И это тоже на наш взгляд, интересная история. Официально все выглядит следующим образом... В 1901 американский ученый Т. Олдрич и японский исследователь Дж. Такаmine, независимо друг от друга, выделили в кристаллическом виде гормон мозгового вещества надпочечников — адреналин, а в 1905 немецкий профессор Ф. Штольц и английский естествоиспытатель Х.Д. Дакин синтезировали его. Ну, есть один нюанс.

В майском номере «Военно-медицинского журнала» в 1896 год была опубликована статья Н.О. Цибульского «О функции надпочечной железы» [17]. По сути смысл его работы хорошо суммировал П.П. Саксонов в 1950 году. Позволим себе небольшую выдержку (цит. по Н.П. Аржанов, 2003): «Цибульский и его сотрудник Симанович начали свое исследование в 1891 г. Они приготовили водную вытяжку из мозгового слоя надпочечников и подробно изучили ее физиологическое действие на кровообращение и дыхание животных. Цибульский пытался определить химическую природу вещества, но это ему не удалось, «вследствие очень малых количеств, которые можно было получить в чистом виде после испарения растворителей». Последнее свидетельствует о том, что Цибульский, очевидно, выделил адреналин в чистом, кристаллическом виде. Следовательно, приоритет в этом отношении принадлежит ему, а не Абелю (1897, 1899), Фюрту (1900), Такаmine (1901), Эльдриху (1901) и др.; Цибульский опередил их по крайней мере на 8–10 лет. Кроме того, Цибульский отнес выделенное вещество (адреналин) к группе алкалоидов, тем самым предвосхитив открытие Фридмана на 15 лет; он показал, что кровь, взятая из вены надпочечников, обладает тем же действием, что и вытяжка, но в несколько раз слабее последней. Приведенная работа Цибульского красноречиво свидетельствует о том, что он независимо от Оливера и Шеффера и одновременно с ними (а может быть, даже раньше!) установил наличие гормона в мозговом слое надпочечников и изучил его важнейшие физиологические свойства, но в отличие от них выделил его в чистом, кристаллическом виде, отнес к группе алкалоидов». Таким образом, можно отметить, что приоритет открытия адреналина принадлежит российским ученым. Блестяще доказывает этот факт П.Ю. Столяренко в уже упоминавшейся работе. Кто же такой Н.О. Цибульский?

Н.О. Цибульский (рисунок 2) родился в Литве в 1854 году. Закончил гимназию в Минске. С 1875 по 1880 год учился в Медико-хирургической (Военно-медицинской) академии в Санкт-Петербурге. Закончил ее с серебряной медалью. Со второго курса он начал работать под руководством профессора И.Р. Тарханова на кафедре физиологии. После окончания МХА он, по рекомендации И.Р. Тарханова, был назначен прозектором кафедры физиологии Академии. В 1882 году защитил диссертацию и получил степень доктора медицины. В МХА он проработал до 1885 года. В октябре 1885 г. Н.О. Цибульский был избран профессором кафедры физиологии Ягеллонского университета в Кракове. Кроме вышеприведенных работ, Н.О. Цибульский известен

своими работами по электрофизиологии периферических нервов ЦНС и мышц, гемодинамике и термодинамике мышц. Некоторые исследователи считают его родоначальником электроэнцефалографии и открывателем норадреналина и допмина. Умер Н.О. Цибульский 26 апреля 1919 года.

Рисунок 2. Наполеон Осипович Цибульский (1854–1919)



Уже 23 октября 1902 года на заседании Петербургского Медицинского общества профессор И.Р. Тарханов сделал подробный доклад и провел демонстрацию, продемонстрировавших действие адреналина на животных.

Задумываясь над значительными успехами русских ученых, конечно, задаешься вопросом: как они это достигали. Возможно, ответ на этот вопрос кроется в исследованиях американских политологов и социологов 60–70-х годов прошлого века. Их очень интересовали вопросы, связанные с успехами советских физиков, сумевших за короткое время создать атомное оружие, ракеты и т.д. В частности стоял вопрос и об образовании. В результате, проведенных исследований, они пришли к выводу, что самое лучшее образование давала русская классическая гимназия. В ней существовал самый широкий спектр гуманитарных предметов. Этот же принцип затем переняла советская средняя школа. Конечно, он имеет свои минусы, особенно перенесенный на русскую почву.

Возвращаясь к истории, можно отметить, что в 1929 году Хартманом и сотрудниками были проведены первые клинические испытания экстракта из коры надпочечников при болезни Аддисона, доказавшие его очень высокую терапевтическую эффективность. В 1934 г. Эдуард Кендалл смог выделить в кристаллическом виде вещество, которое он считал одним из кортикостероидов и назвал кортином. Затем Э. Кендалл и его сотрудники выделили в 1936 г. из экстракта коры надпочечников 22 стероидных

гормона: биологически неактивные биохимические предшественниками глюкокортикоидов и несколько активных форм гормонов коры надпочечников, среди которых был и кортизон. Э. Кендалл изучил 30 из 38 этапов биосинтеза кортизона. В 1937 г. Т. Рейхштейн выделил из надпочечников гидрокортизон, и в том же году синтезировали первый стероид — дезоксикортон. В 1945 г. в лаборатории Э. Кендалла был синтезирован кортизон, а через два года, после разработки более простого метода синтеза, стало возможным серийное производство кортизона. В 1949 г. появились публикации о его высокой эффективности при ревматоидном артрите. В 1950 г. Э. Кендаллом и сотрудниками был синтезирован кортизол. Ф. Хенч, Э. Кендалл и Т. Рейхштейн провели его подробное исследование и клинические испытания, за что были удостоены Нобелевской премии. Заметим, не вдаваясь в подробности его биографии, что Тадеус Рейхштейн родился в Российской Империи, в Польше и начальное образование получил в Киеве. В 1955 г. Герцогом и его коллегами были синтезированы преднизон и преднизолон [7–11].

В 1927 г. было доказано, что после удаления гипофиза у животных атрофируется кора надпочечников, а в 1933 г. выяснилось, что экстракты гипофиза вызывают у животных ее гипертрофию. В 1940-е гг. из гипофиза был выделен кортикотропин в чистом виде, а в 1960-е гг. — осуществлен его синтез. В 1953 был выделен гормон альдостерон (англо-швейцарская группа исследователей, возглавляемая С. Симпсоном и Дж. Тейтом) [7–10].

Во второй половине XX века достигнуты значительные успехи в выяснении механизмов действия гормонов.

Литература

1. *Ямамото Ц.* Хагакурэ / Сокрытое в листве / «Кодекс Бусидо». Переводы А. Боченкова, В. Горбатько — М.: Изд-во Эксмо. — 2004.
2. *Шерешевский Н.А., Степун О.А., Румянцев А.В.* Основы эндокринологии. ГИБиМЛ. — 1936. — 632 с.
3. *Carmichael S.W.* The history of the adrenal medulla // *Rev Neurosci.* — 1989. — Vol. 2, № 2. — P. 83–100.
4. Библия. Левит 3:4 Современный русский перевод. М.: Российское библейское общество. — 2011.
5. *Столяренко Ю.П.* История адреналина. — 2003. — [Электронный ресурс] URL: <http://rsra.rusanesth.com/publ/istoriya-adrenalina.html> (дата обращения 01.05.13).
6. *von Koelliker A.* Микроскопическая анатомия, М. — 1866. — 465 с.
7. *Балаболкин М.И.* Эндокринология, — М.: Медицина. — 1989. — 650 с.
8. *Лопатин А.С.* Кортикостероидная терапия в лечении заболеваний носа и околоносовых пазух: исторические аспекты // *Consilium Medicum.* — 2004. — Т. 6, № 4. — [Электронный ресурс] URL: <http://www.consilium-medicum.com/article/14401> (дата обращения: 01.05.13).
9. *Потемкин В.В.* «Эндокринология». Учебник. 3-е изд., переработанное и дополненное. М.: Медицина. — 1999. — 640 с.
10. *Столяренко Ю.П.* История адреналина (часть 2). — 2003. [Электронный ресурс] URL: http://www.critical.ru/actual/stolyarenko/adrenalin_2.htm (дата обращения: 02.05.13).
11. *Подвысоцкий В. В.* Состояние вопроса о функции надпочечников // *Русский архив патологии.* — 1896. — Т. II. — Вып. 5. — С. 732–736.
12. *Достоевский А.С.* Материалы к гистологии надпочечников. диссертация на степень доктора медицины. СПб. — 1884. — 56 с.
13. *Колтыпин В.* О связи заболеваний надпочечных желез с пигментацией кожи при туберкулезе: диссертация на степень доктора медицины. Серия диссертаций, допущенных к защите в Императорской военно-медицинской академии в 1888–1889 учебном году. Императорская военно-медицинская академия (Санкт Петербург, Россия). Тип. А. Мучника, 1889. — 44 с.
14. *Голиков Ю.П., Целярицкая О.В.* В.В. Подвысоцкий — выдающийся ученый и организатор // *Дни медицины и биологии в Петербурге.* — СПб. — 1998. — С. 106–114.
15. *Доросевич В.М.* Подвысоцкий (Набросок портрета по листкам из дневника). [Электронный ресурс] URL: http://dugward.ru/library/doroshevich/doroshevich_podvysockiy.html (дата обращения 01.05.13).
16. История кафедры патологической физиологии с курсами иммунопатологии и медицинской информатики. [Электронный ресурс] URL: https://gpma.ru/structure/chair/pat_f/history.php (дата обращения 01.05.13).
17. Н.П. Аржанов. Открытие адреналина: действующие лица и исполнители. Провизор. — № 8. — 2003.