

Педиатрическая фармакология



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2003 г.
Выходит один раз в два месяца

Учредитель

Союз педиатров России

Главный редактор

Намазова Л.С.

Заместители главного редактора

Горелова Ж.Ю., Мазитова Л.П.,
Чумакова О.В.

Научные редакторы

Антонова Е.В., Тимофеева А.Г.,
Хайбуллин Т.И.

Ответственные секретари

Левина Ю.Г., Сурков А.Г.,
Торшхоева Р.М.

Дизайн

Архутин А.Б.

Выпускающий редактор

Пугачева У.Г.

Отдел рекламы

reklama_pf@geotar.ru

Отдел распространения

podpiska@geotar.ru

Адрес редакции

119991, Москва,
Ломоносовский пр-т, д. 2/62
Телефон (495) 967-15-66
Факс (495) 935-64-00
e-mail: pedpharm@nczd.ru

Редакционный совет

Алексеева Е.И. (Москва)
Асанов А.Ю. (Москва)
Астафьева Н.Г. (Самара)
Байбарина Е.Н. (Москва)
Балаболкин И.И. (Москва)
Баранов А.А. (Москва)
Белова Н.Р. (Москва)
Белоусов Ю.Б. (Москва)
Блохин Б.М. (Москва)
Богомилский М.Р. (Москва)
Боровик Т.Э. (Москва)
Ботвиньева В.В. (Москва)
Бочков Н.П. (Москва)
Буслаева Г.Н. (Москва)
Волков А.И. (Нижний Новгород)
Воронцов И.М. (Санкт-Петербург)
Гарашенко Т.И. (Москва)
Горелов А.В. (Москва)
Заплатников А.Л. (Москва)
Ефимова А.А. (Москва)
Иванова В.В. (Санкт-Петербург)
Ильина Н.И. (Москва)
Казначеева Л.Ф. (Новосибирск)
Карпукhin Е.В. (Казань)
Кешишян Р.А. (Москва)
Конова С.Р. (Москва)
Конь И.Я. (Москва)
Коровина Н.А. (Москва)
Коростовцев Д.С. (Санкт-Петербург)
Короткий Н.Г. (Москва)

Корсунский А.А. (Москва)
Кузенкова Л.М. (Москва)
Кулаков В.И. (Москва)
Ладодо К.С. (Москва)
Латышева Т.В. (Москва)
Лукушкина С.Е. (Нижний Новгород)
Луцкий Я.М. (Москва)
Лыскина Г.А. (Москва)
Макарова И.В. (Санкт-Петербург)
Мальцев С.В. (Казань)
Маслова О.И. (Москва)
Намазова А.А. (Баку, Азербайджан)
Огородова Л.М. (Томск)
Пикуза О.И. (Казань)
Поляков В.Г. (Москва)
Потапов А.С. (Москва)
Румянцев А.Г. (Москва)
Самсыгина Г.А. (Москва)
Середа Е.В. (Москва)
Симаходский А.С. (Санкт-Петербург)
Смирнова Г.И. (Москва)
Татиринов П.А. (Москва)
Таточенко В.К. (Москва)
Уварова Е.В. (Москва)
Учайкин В.Ф. (Москва)
Цой А.Н. (Москва)
Шабалов Н.П. (Санкт-Петербург)
Шиляев Р.Р. (Иваново)
Щербакова М.Ю. (Москва)
Яцык Г.В. (Москва)

Издатель

Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»
119828, г. Москва,
ул. М. Пироговская, 1а
Тел./факс: (495) 101-39-07
www.geotar.ru

Журнал «Педиатрическая фармакология»
зарегистрирован в Министерстве Россий-
ской Федерации по делам печати, телера-
диовещания и средств массовых коммуни-
каций 11.03.2002 г. Перерегистрирован
15.12.2005 г. Регистрационный номер ПИ
№ ФС77-22767.

Редакция не несет ответственности за
содержание рекламных материалов.
Никакая часть издания не может быть
воспроизведена без согласия редакции.

Отпечатано в типографии «Момент»,
141406, Московская обл., г. Химки,
ул. Библиотечная, 11
Тираж 5000 экземпляров
Подписные индексы в каталоге
«Роспечать»

Для физических лиц – 18100
Для юридических лиц – 18101

При перепечатке публикаций ссылка на
журнал «Педиатрическая фармакология»
обязательна.

СОДЕРЖАНИЕ

	ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА
5	Л.С. Намазова
	РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
6	А.А. Баранов, В.К. Таточенко, Л.С. Намазова, Г.А. Самсыгина, К.И. Сайткулов РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ И РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ФОРМУЛЯР ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
	ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
9	А.А. Лягина, Н.И. Косякова КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ЙОДДЕФИЦИТНЫХ РЕГИОНАХ
	КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
12	Л.С. Намазова, Л.М. Огородова, Н.А. Геппе, Ю.Г. Левина, А.Г. Сурков, К.Е. Эфендиева и соавт. БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА
	ЛЕКЦИИ
26	Ю.Л. Солдатский АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
31	МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ КОНСЕНСУС ПО ТОПИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЛИЗАТАМ
34	И.Э. Азнаурян, И.С. Багрова ВЛИЯНИЕ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗРИТЕЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АМБЛИОПИЕЙ
37	ПРИКАЗ № 28 ОТ 18.01.06 г. «ОБ ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧА-ПЕДИАТРА УЧАСТКОВОГО»
40	ПРЕСС-РЕЛИЗ X КОНГРЕССА ПЕДИАТРОВ РОССИИ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»
44	А.А. Трефилов РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МАССОВОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКРИНИНГА
47	О.А. Солнцева КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНОМАЛИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И ЮВЕНИЛЬНЫМ ДЕРМАТОМИОЗИТОМ
53	О.В. Щербицкая АНАЛИЗ УРОВНЯ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ УЧАЩИХСЯ ШКОЛ Г. САМАРЫ И САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ
54	Е.А. Агафонова КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТАВА СВОБОДНОЙ ФРАКЦИИ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ КРОВИ У НОВОРОЖДЁННЫХ РАЗЛИЧНОГО ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА
54	М.В. Беседина СОСТОЯНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЁННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ АУТОАНТИТЕЛ К БЕЛКАМ НЕРВНОЙ ТКАНИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У МАТЕРЕЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ
56	С.Э. Цыпленкова ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ КАК МЕТОД МОНИТОРИНГА ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
61	М.В. Жданова ИЗУЧЕНИЕ ВСЛ1 ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
64	И.А. Громов ЦИТОКИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ
66	Т.Е. Лаврова НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГЛЮТЕНА
70	Е.А. Кислякова ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИЗИЧЕСКОГО И МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ
75	О.Л. Колобова ГЕТЕРОГЕННОСТЬ МАРКЁРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Pediatric pharmacology



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2003

Issued once in two months

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

L.S. Namazova

Deputy editors-in-chief

J.Iu. Gorelova, O.V. Chumakova,

L.P. Mazitova

Research editors

E.V. Antonova, A.G. Timofeeva,

T.I. Haibullin

Secretaries-general

J.G. Levina, A.G. Surkov,

R.M. Torshkoeva

Art director

A.B. Arkhutik

Publishing editor

U.G. Pugacheva

Advertising department

reklama_pf@geotar.ru

Sales department

podpiska@geotar.ru

Correspondence address

№2/62, Lomonosov avenue,

Moscow, 119991

e-mail: pedpharm@nczd.ru

Editorial board

Alekseeva E.I. (Moscow)

Asanov A.Iu. (Moscow)

Astafieva N.G. (Samara)

Baibarina E.N. (Moscow)

Balabolkin I.I. (Moscow)

Baranov A.A. (Moscow)

Belousov Iu.B. (Moscow)

Belova N.R. (Moscow)

Blokhin B.M. (Moscow)

Bochkov N.P. (Moscow)

Bogomilsky M.R. (Moscow)

Borovik T.E. (Moscow)

Botvinieva V.V. (Moscow)

Buslaeva G.N. (Moscow)

Volkov A.I. (Nizhniy Novgorod)

Vorontsov I.M. (St.Petersburg)

Garaschenko T.I. (Moscow)

Gorelov A.V. (Moscow)

Zaplatnikov A.L. (Moscow)

Efimova A.A. (Moscow)

Ivanova V.V. (St.Petersburg)

Ilyina N.I. (Moscow)

Kaznacheeva L.F. (Novosibirsk)

Karpukhin E.V. (Kazan)

Keshishian R.A. (Moscow)

Kon I.Ya. (Moscow)

Konova S.R. (Moscow)

Korovina N.A. (Moscow)

Korostovtsev D.S. (St.Petersburg)

Korotky N.G. (Moscow)

Korsunsky A.A. (Moscow)

Kulakov V.I. (Moscow)

Kuzenkova L.M. (Moscow)

Ladodo K.S. (Moscow)

Latysheva T.V. (Moscow)

Lukhushkina S.E. (Nizhniy Novgorod)

Lutsky Ya.M. (Moscow)

Lyiskina G.A. (Moscow)

Makarova I.V. (St.Petersburg)

Maltsev S.V. (Kazan)

Maslova O.I. (Moscow)

Namazova A.A. (Baku, Azerbaijan)

Ogorodova L.M. (Tomsk)

Pikuza O.I. (Kazan)

Poliyakov V.G. (Moscow)

Potapov A.S. (Moscow)

Rumiantsev A.G. (Moscow)

Samsyigina G.A. (Moscow)

Sereda E.V. (Moscow)

Simakhodsky A.S. (St. Petersburg)

Smirnova G.I. (Moscow)

Tatarinov P.A. (Moscow)

Tatochenko V.K. (Moscow)

Uchaikin V.F. (Moscow)

Uvarova E.V. (Moscow)

Tsoy A.N. (Moscow)

Shabalov N.P. (St.Petersburg)

Shilyaev R.R. (Ivanovo)

Scherbakova M.Iu. (Moscow)

Yatsiyk G.V. (Moscow)

Publishing group

«GEOTAR-Media»

1a, M. Pirogovskaya street, Moscow,

119991

tel./fax: (495) 101-39-07

www.geotar.ru

Mass media registration certificate
dated December 15 2005.

Series ПИ № ФС77-22767 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material. No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal

«Pediatric pharmacology»

Printed in the printing-office

«Moment», № 11, Bibliotechnaya street, Khimki, Moscow region, 141406.

Edition 5000 copies.

Subscription indices are in catalogue

«Rospechat»

For natural persons – 18100

For juridical persons – 18101

CONTENT

	EDITOR'S-IN-CHIEF ADDRESS
5	L.S. Namazova
	EDITORIAL
6	A.A. Baranov, V.K. Tatochenko, L.S. Namazova, G.A. Samsyigina, K.I. Saitkulov RATIONAL PHARMACOTHERAPY IN PEDIATRICS AND RUSSIAN NATIONAL PEDIATRIC MEDICATION GUIDELINES
	ORIGINAL ARTICLES
9	A.A. Ljagina, N.I. Kosiyakova ASTHMA COURSE IN CHILDREN FROM IODINE DEFICIENT REGION – CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTIC FEATURES
	CLINICAL GUIDELINES
12	L.S. Namazova, L.M. Ogorodova, N.A. Geppe, Yu.G. Levina, A.G. Surkov, K.Ye. Efendieva, et al. BRONCHIAL ASTHMA
	LECTURES
26	Yu.L. Soldatsky ADJUVANT THERAPY FOR RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS IN CHILDHOOD
31	MULTIDISCIPLINARY CONSENSUS ON TOPICAL BACTERIAL LYZATE USE
34	I.E. Aznauriyan, I.S. Bagrova INFLUENCE OF CHOLINE ALFOSCERATE ON VISUAL PERCEPTION IN PATIENTS WITH AMBLYOPIA
37	EXECUTIVE ORDER № 28 DATED 01/18/06 «ON MANAGERIAL PROCEDURES OF DISTRICT PEDIATRICIAN WORK»
40	PRESS-RELEASE OF THE Xth CONGRESS OF PEDIATRICIANS OF RUSSIA «ACTUAL PROBLEMS IN PEDIATRICS»
44	A.A. Trefilov PREVALENCE OF RENAL ABNORMALITIES DIAGNOSED BY ROUTINE ULTRASOUND EXAMINATION
47	O.A. Solntseva CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES AND GENE MUTATIONS IN HEMOSTASIS OF CHILDREN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND JUVENILE DERMATOMYOSITIS
53	O.V. Shcherbitskaya PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOL CHILDREN FROM SAMARA AND SAMARA REGION
54	E.A. Agafonova CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERA PROFILES OF FREE FRACTION OF POLYUNSATURATED FATTY ACIDS (PUFA) AND BLOOD ANTIOXIDANT SYSTEM IN NEWBORNS WITH DIFFERENT GESTATIONAL AGE
54	M.V. Besedina CORRELATION BETWEEN NEUROLOGIC STATE IN NEWBORNS AND INFANTS AND AUTOANTIBODIES TO NEURAL TISSUE IN MOTHERS AT PREGNANCY
56	S.E. Tsypchenkova MEASUREMENT OF NITRIC OXIDE IN EXHALED AIR AS AN INSTRUMENT OF MONITORING BASIC THERAPY EFFICACY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA
61	M.V. Zhdanova BCL1 GENE POLYMORPHISM OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA
64	I.A. Gromov CYTOKINE RECEPTORS OF BLOOD LYMPHOCYTES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA
66	T.E. Lavrova NOSOLOGIC VARIANTS OF GLUTEN INTOLERANCE
70	E.A. Kisliakova COMPLEX RHEABILITATION INCLUDING BOTULIN TOXIN A INJECTIONS IN PATIENTS WITH INFANTILE CEREBRAL PALSY – INFLUENCE ON PHYSICAL AND MOTOR DEVELOPMENT
75	O.L. Colobova HETEROGENITY OF PRIMARY BLOOD HYPERTENSION RISK FACTORS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS



Дорогие друзья, коллеги!

Так незаметно пролетели два весенних месяца, и вы опять держите в руках новый номер нашего журнала.

И если вы испытываете, глядя на нашу традиционную яркую обложку радость встречи со старым другом, — значит, можем радоваться и мы, потому что нас знают и ждут наши верные читатели. А если вы впервые увидели «Педиатрическую фармакологию», значит, мы опять-таки можем радоваться, потому что у нас появились новые друзья — новые читатели, которые вскоре тоже непременно станут верными.

И мы уверены, что все вы будете поддерживать наше издание и дальше: потому что оно содержит массу полезной для вас информации, потому что в нем напечатаны только лучшие статьи отечественных и зарубежных авторов, потому что у нас есть много новостей для вас (из Министерства здравоохранения и социального развития РФ, с различных научных форумов), потому что мы знаем, что действительно нужно вам в нелегкой повседневной работе.

А главное, мы все, готовящие этот номер и читающие его, все мы – педиатры. И это звучит гордо!

**С уважением,
главный редактор журнала, профессор,
главный врач Консультативно-диагностического центра НЦЗД РАМН,
член постоянного комитета Европейского общества педиатров,
заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии
ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова,
Лейла Сеймуровна Намазова**

А.А. Баранов¹, В.К. Таточенко¹, Л.С. Намазова¹, Г.А. Самсыгина², К.И. Сайткулов³

¹Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

²Российский государственный медицинский университет, Москва

³Ассоциация медицинских обществ по качеству, издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», Москва

Рациональная фармакотерапия в педиатрии и Российский национальный педиатрический формуляр лекарственных средств

НАСТОЯЩАЯ СТАТЬЯ ЯВЛЯЕТСЯ ПЕРВОЙ ИЗ СЕРИИ СТАТЕЙ «РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ», ПУБЛИКУЕМЫХ НА СТРАНИЦАХ ЖУРНАЛА «ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ».

Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный врач Консультативно-
диагностического центра Научного центра
здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 967-15-66

В феврале 2006 г. на Конгрессе Союза педиатров России было объявлено о начале работы по подготовке Российского национального педиатрического формуляра лекарственных средств — нового регулярно обновляемого информационного ресурса для педиатров, необходимого для обеспечения рациональной фармакотерапии детских заболеваний [1]. С чем связана актуальность разработки и внедрения педиатрического формуляра?

РАЦИОНАЛЬНОЕ И НЕРАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Широко известно, что в России зарегистрировано огромное число лекарственных средств (ЛС), разрешенных для применения у детей, но лишь часть из них имеет доказанную эффективность, безопасность и оправдана для применения у детей. Проблема нерационального использования ЛС повсеместна и характерна не только для России. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 50% всех ЛС назначаются или распространяются нерационально, 50% пациентов неправильно принимают ЛС, при этом треть населения земного шара не имеет доступа к жизненно важным ЛС [2].

Определение рационального использования ЛС

Рациональное использование означает, что пациенты принимают лекарственные средства надлежащим образом в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих их индивидуальным потребностям, в течение адекватного периода времени и по наименьшей цене для пациентов и для общества в целом [3].

Основные виды нерационального использования лекарственных средств:

- использование чрезмерного количества ЛС (полифармация);
- ненадлежащее использование антимикробных ЛС;
- избыточное использование инъекционных ЛС (при наличии пероральных лекарственных форм);
- назначение ЛС вне связи с клиническими рекомендациями, основанными на доказательной медицине;
- ненадлежащее самостоятельное назначение лекарственных средств, часто ЛС, отпускаемых по рецепту (самолечение).

Отсутствие доступа к жизненно важным лекарственным средствам, с одной стороны, и нерациональное назначение, — с другой, могут приводить к серьезным осложнениям и повышению смертности. Ненадлежащее и избыточное использование лекарственных средств может приводить к нежелательным побочным реакциям и к потере ресурсов — как системы здравоохранения в целом, так и средств пациентов, часто самостоятельно выплачивающих стоимость лекарств (так называемые прямые платежи, или платежи «из кармана»). Кроме того, избыточное использование антибиотиков приводит к повышению антимикробной резистентности.

ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Следует отметить, что организационные вмешательства на уровне системы здравоохранения, позволяющие оптимизировать применение лекарственных

средств, уже хорошо разработаны Всемирной организацией здравоохранения и применяются в ряде стран [2].

Ключевые вмешательства, нацеленные на повышение рационального применения ЛС

1. Наличие междисциплинарного национального органа, координирующего применение лекарственных средств.
2. Клинические рекомендации.
3. Перечни основных (жизненно важных) лекарственных средств.
4. Формулярные комиссии в регионах и лечебных учреждениях.
5. Проблемно-ориентированное обучение фармакотерапии на додипломном этапе.
6. Обязательное непрерывное повышение квалификации врачей.
7. Надзор, отчетность и обратная связь.
8. Независимая информация о лекарственных средствах.
9. Обучение пациентов правильному применению лекарственных средств.
10. Борьба с некорректными финансовыми стимулами назначения ЛС..
11. Надлежащее жесткое регулирование в области лекарственного обеспечения.
12. Достаточные вложения финансовых средств для обеспечения доступности лекарственных средств и персонала, вовлеченного в их назначение.

Каждое из указанных 12 вмешательств, стимулирующих рациональную фармакотерапию, заслуживает отдельного обсуждения. Остановимся чуть более подробно на некоторых из них.

Наличие уполномоченного междисциплинарного национального органа, координирующего политику в области применения лекарственных средств у детей

В настоящее время в России такой орган отсутствует. Функции междисциплинарной рабочей группы по рациональному применению лекарственных средств у детей может взять на себя профессиональная общественная организация, объединяющая педиатров, — Союз педиатров России, при которой для этих целей должен быть сформирован Педиатрический формулярный комитет. В его состав должны войти ведущие специалисты, представители Министерства здравоохранения и социального развития РФ, научно-исследовательских и образовательных учреждений, фармацевтической индустрии, органов, регулирующих лекарственное обеспечение и др. (табл. 1)

Таблица 1. Необходимая инфраструктура для разработки педиатрического формуляра

Разработчики формуляра	Составление проектов разделов и клинико-фармакологических статей
Педиатрический формулярный комитет при Союзе педиатров России (междисциплинарная группа)	Рассмотрение и утверждение формуляра
Комитет экспертов	Рецензирование статей Принятие решений по спорным вопросам
Редакторы	Редактирование статей
Ассоциация по качеству медицинской помощи	Разработка методологии создания и обновления формуляров ЛС, обучение

Клинические рекомендации профессиональных медицинских обществ, основанные на доказательной медицине

Клинические рекомендации — систематически разработанные документы, содержащие информацию по диагностике, профилактике и лечению заболеваний и помогающие врачам принимать правильные клинические решения, в том числе решения, касающиеся выбора лекарственных средств [4]. Внедрение в практику педиатров клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине, имеет ключевое значение для рационального назначения лекарственных средств детям. Клинические рекомендации должны разрабатываться по уровням оказания медицинской помощи (первичная, специализированная, высокоспециализированная) и охватывать приоритетные заболевания и синдромы, наиболее распространённые для детского возраста, имеющие наибольшую долю в структуре смертности, ведущие к наибольшей инвалидизации. В России клинические рекомендации разрабатываются Союзом педиатров и ежегодно обсуждаются на научно-практических конференциях. Первый выпуск клинических рекомендаций по педиатрии Союза педиатров России вышел в свет в октябре 2005 г. и был предварительно обсужден X съездом педиатров в феврале 2005 г. [5]. В настоящее время проводится обновление уже имеющихся рекомендаций и разработка новых [6].

Независимая информация о лекарственных средствах

Зачастую единственным источником информации о лекарственных средствах для практикующих врачей является информация, предоставляемая фармацевтическими компаниями. Обеспечение врачей независимой информацией как о пользе, так и о потенциальном вреде ЛС играет ключевую роль в обеспечении рационального назначения ЛС. Источником независимой информации для рационального применения ЛС и должен стать Российский национальный педиатрический формуляр ЛС. Педиатрический формуляр будет содержать информацию о доступных в России, разрешённых для применения у детей и специально отобранных на основании прозрачной методологии лекарственных средствах, рекомендованных экспертами для лечения наиболее распространённых детских заболеваний. Педиатрический формуляр должен стать национальным стандартом отбора и рационального использования лекарственных средств в педиатрической практике на основе консенсуса ведущих специалистов.

Информация, включаемая в педиатрический формуляр

- Общие рекомендации по назначению ЛС у детей
- Информация об отдельных ЛС, рекомендованных для лечения наиболее распространённых заболеваний детского возраста (клинико-фармакологические статьи)
- Рекомендации по рациональному использованию ЛС
- Торговые наименования ЛС, зарегистрированные на территории РФ
- Нормативно-правовая информация
- Резюме клинических рекомендаций, основанных на доказательной медицине
- Сведения о лекарственных взаимодействиях, возможности назначения и особенности режимов дозирования при нарушениях функций печени и почек
- Формы для сообщений о побочных эффектах и проблемах с качеством ЛС
- Дополнительные инструменты: графики, формулы для расчета доз и др.

Педиатрический формуляр может служить ориентиром для разработки формуляров для различных уровней медицинской помощи (например, территориальный формуляр, больничный формуляр).

Поскольку информация о действии лекарственных средств постоянно меняется и уточняется, педиатрический формуляр будет регулярно обновляться (не реже 1 раза в 2 года). Формуляр будет рассылаться по детским лечебно-профилактическим учреждениям, департаментам здравоохранения субъектов Российской Федерации, главным педиатрам субъектов РФ, а также распространяться и обсуждаться на конгрессах, проводимых Союзом педиатров России.

Формуляр будет доступен в книжной версии, а также в электронном виде – в сети Интернет, на официальных сайтах СПР и на компакт-дисках.

Обобщенная процедура подготовки Российского национального педиатрического формуляра лекарственных средств представлена на схеме.

Схема. Обобщенная процедура подготовки педиатрического формуляра



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Информационное письмо «О подготовке Российского национального педиатрического формуляра», Союз педиатров России, www.pediatr-russia.ru
2. Promoting rational use of medicines: core components, WHO Policy Perspectives on Medicines. – Geneva: WHO, September 2002
3. World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. – Geneva: WHO, 1985.
4. Field M.J., Lohr K.N. Clinical Practice Guidelines: Direction of a New Agency. – Washington: Institute of Medicine, 1990.
5. Клинические рекомендации. Педиатрия. /Под ред. А.А. Баранова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
6. Информационное письмо «О подготовке 2-го выпуска клинических рекомендаций Союза педиатров России», www.pediatr-russia.ru

О подготовке Российского национального педиатрического формуляра

Союз педиатров России сообщает о начале подготовке Российского национального педиатрического формуляра лекарственных средств. Педиатрический формуляр — руководство по рациональному назначению лекарственных средств, предназначенных для лечения и профилактики наиболее распространенных детских болезней. Формуляр предназначен врачам-педиатрам, как работающим в первичном звене, так и врачам-специалистам.

Широко известно, что в России зарегистрировано огромное число лекарственных средств, разрешенных для применения у детей, но лишь часть из них имеет доказанную эффективность, безопасность и оправданы для применения у детей. Педиатрический формуляр призван помочь практикующему педиатру разобраться в имеющемся многообразии и выбрать наиболее эффективные и безопасные лекарственные средства.

В экспертный совет по разработке педиатрического формуляра войдут ведущие специалисты по педиатрии. Российский национальный педиатрический формуляр будет выпущен в издательской группе «ГЭОТАР-Медиа» во втором полугодии 2006 г.

Формуляр будет обновляться ежегодно и рассылаться по детским лечебно-профилактическим учреждениям, Департаментам здравоохранения субъектов Российской Федерации, а также распространяться среди практикующих педиатров на конгрессах, проводимых Союзом педиатров России.

Союз педиатров России приглашает к сотрудничеству специалистов, заинтересованных в подготовке формуляра лекарственных средств. Подробную информацию можно получить по тел. (095) 1013907, электронной почте ks@geotar.ru.

А.А. Лягина¹, Н.И. Косякова²¹ Детская городская поликлиника, Серпухов² Больница Научного центра РАН, Пушкино

Клинико-иммунологические особенности течения бронхиальной астмы у детей в йоддефицитных регионах

В РАБОТЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО, АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОГО, ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ 339 ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (БА), ПРОЖИВАЮЩИХ В ЙОДДЕФИЦИТНЫХ РЕГИОНАХ ЮЖНОГО ПОДМОСКОВЬЯ. В РЕЗУЛЬТАТЕ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ УСТАНОВЛЕНО ПРЕОБЛАДАНИЕ СРЕДНЕТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ БА (47,2%) И ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ (11,5%). БОЛЕЕ ТЯЖЁЛОЕ ТЕЧЕНИЕ НАБЛЮДАЛОСЬ В ГРУППЕ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ (ЧБД) И ДЕТЕЙ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ; ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ РЕМИССИИ У НИХ СОСТАВИЛА $2,3 \pm 0,6$ И $2,4 \pm 0,8$ МЕС СООТВЕТСТВЕННО ($P < 0,05$). ПРИ АЛЛЕРГОЛОГИЧЕСКОМ ОБСЛЕДОВАНИИ ВЫЯВЛЕНО ПРЕОБЛАДАНИЕ БЫТОВОЙ И ПЫЛЬЦЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ. ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЫЯВИЛО ПРЕОБЛАДАНИЕ Th_2 -ИММУННОГО ОТВЕТА. ПРИ БОЛЕЕ ТЯЖЁЛОМ ТЕЧЕНИИ БА ОТМЕЧЕНЫ БОЛЕЕ ВЫСОКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО IgE ПО СРАВНЕНИЮ С ЛЁГКИМ И СРЕДНЕТЯЖЁЛЫМ ЕЁ ТЕЧЕНИЕМ ($P < 0,05$). В ГРУППЕ ЧБД И У ДЕТЕЙ С ИЗМЕНЕНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ОТМЕЧЕНЫ БОЛЕЕ ВЫСОКИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО IgE И IgG₄.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, АЛЛЕРГОДИАГНОСТИКА, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ЙОДДЕФИЦИТ.

Контактная информация:

Лягина Антонина Алексеевна,
кандидат медицинских наук,
врач аллерголог-иммунолог Центральной
районной больницы г. Серпухова,
главный внештатный аллерголог-иммунолог
г. Серпухова и Серпуховского района
Московской области
Адрес: 142207, г. Серпухов
Московской обл., ул. Ворошилова, д. 132,
тел. (0967) 35-51-65

В последние годы наметилась негативная тенденция более раннего развития бронхиальной астмы (БА) у детей и более тяжёлого её течения [5, 6]. Во многом она обусловлена изменившимися социально-экономическими и экологическими условиями, приводящими к существенному дисбалансу иммунной, нервной и эндокринной систем [8, 11]. Длительное отсутствие Государственной программы профилактики йоддефицитных состояний привело к увеличению частоты как температурных, так и органических изменений щитовидной железы [3, 4]. Проведенные ранее исследования Н.В. Семёновой и соавт. (1998) показали патогенетическую взаимосвязь особенностей клинического течения БА и аутоиммунного тиреоидита. При иммунологическом исследовании у больных было выявлено повышение концентрации специфических IgE и IgG₄, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и концентрации тироксина (T₄) в сыворотке крови. Целью настоящего исследования стало изучение клинико-иммунологических особенностей течения БА у детей в йоддефицитных регионах.

А.А. Ljagina¹, N.I. Kosyakova²¹ Town Children's out-patient clinic, Serpukhov² Hospital of the Centre of science of the Russian Academy of Science, Pushchino

Asthma course in children from iodine deficient region – clinical and immunological characteristic features

THE ARTICLE PRESENTS THE RESULTS OF CLINICAL, ALLERGOLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL EXAMINATION OF 399 CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA, WHO LIVE IN THE IODINE-DEFICIENT SOUTHERN PART OF MOSCOW REGION. THE RESULTS OF DYNAMIC FOLLOW-UP HAVE REVEALED A PREVALENCE OF MODERATE ASTHMA (47.2%) AND A HIGH FREQUENCY OF SEVERE ASTHMA (11.5%). RELATIVELY SEVERE ASTHMA WAS NOTED IN A GROUP OF CHILDREN WITH LONG-TERM AND RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS AND IN A GROUP OF CHILDREN WITH THYROID CHANGES, WHERE THE AVERAGE REMISSION PERIOD LASTED FOR 2.3 ± 0.6 AND 2.4 ± 0.8 MONTHS, RESPECTIVELY ($P < 0.05$). THE ALLERGOLOGICAL EXAMINATION HAS DEMONSTRATED THE PREVALENCE OF HOUSEHOLD AND POLLEN SENSITIZATION. THE IMMUNOLOGICAL EXAMINATION HAS SHOWN PREVAILING Th_2 -IMMUNE RESPONSE. HIGHER LEVELS OF TOTAL IgE HAVE BEEN OBSERVED IN CHILDREN WITH MORE SEVERE ASTHMA WHEN COMPARED TO MILD AND MODERATE ($P < 0.05$). HIGHER LEVELS OF TOTAL IgE AND IgG₄ HAVE BEEN REGISTERED IN THE GROUP OF CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS AND IN CHILDREN WITH THYROID CHANGES.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, ALLEGRODIAGNOSTICS, IMMUNOLOGICAL FEATURES, IODINE DEFICIENCY.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под динамическим наблюдением находились 339 детей (229 мальчиков и 110 девочек) с верифицированным диагнозом atopической БА. Средний возраст детей составил $10,5 \pm 1,5$ года.

Для постановки кожных скарификационных и прик-тестов применяли стандартные бытовые, эпидермальные, грибковые и пищевые аллергены (Московский НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова), пыльцевые стандартные водно-солевые аллергены (Ставропольский НИИ вакцин и сывороток). Определение концентрации общего и специфических IgE проводили с помощью иммуноферментного метода (тест-системы Института им. И.И. Мечникова); IgA, IgM, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ определяли методом Манчини с использованием моноспецифических антисывороток (Нижегородское предприятие по производству биопрепаратов). Для определения количества CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺, CD45⁺, CD72⁺, CD45RA⁺ лимфоцитов применялся иммунофлюоресцентный метод с использованием моноклональных антител (ГНЦ-НИИ иммунологии), определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили оптическим методом. В качестве контрольных значений использовали показатели практически здоровых лиц, определяемых при каждой постановке. Концентрацию тиреоидных гормонов в сыворотке крови измеряли иммуноферментным методом в гормональной лаборатории ММА им. И.М. Сеченова и в Эндокринологическом НЦ РАМН. Концентрацию йода в разовых порциях мочи определяли на проточном спектрофотометре с микропроцессором Syston цезий¹⁰³-арсенитовым методом с предварительным влажным озолением образцов мочи (Wowshinc O., 1985, в модификации Мищенко Б.П.). Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ StatSoft Statistica.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лёгкое течение БА было выявлено у 117 детей (34,5%), среднетяжёлое — у 160 (47,2%), тяжёлое — у 39 (11,5%). Отягощённый аллергологический анамнез присутствовал у 149 (44%) детей, отягощённый акушерский анамнез — у 151 (44,5%) ребёнка. Низкая масса тела при рождении выявлена у 79 (23,3%) детей, раннее искусственное вскармливание — у 173 (51%). В йоддефицитных регионах проживали с рождения 198 (76%) детей.

Группа часто болеющих детей (ЧБД) включала 156 (46%) детей. Изменения щитовидной железы выявлены в 13 (3,9%) случаях, среди ЧБД — в 14 (4,1%). У 183 (54%) детей был необходимым практический ежедневный приём бронхолитических препаратов короткого действия. В группе ЧБД этот показатель составил 67,3%, а у детей с изменениями щитовидной железы — 62%.

После клиничко-аллергологического и иммунологического обследования базисная терапия была расценена как эффективная только у 134 (39,6%) детей, в группе ЧБД — у 52 (15,2%), у детей с йоддефицитными состояниями — у 4 (1,3%), у остальных пациентов была необходима коррекция базисной терапии. В основном коррекция касалась увеличения доз и ГКС или переходе от промонов на ИГКС.

Средняя продолжительность ремиссии у больных БА составила $6,6 \pm 1,2$ мес, в группе ЧБД — $2,1 \pm 0,7$ мес, в группе с изменениями щитовидной железы — $2,4 \pm 0,8$ мес.

По результатам кожных скарификационных проб и прик-тестов преобладала повышенная чувствительность к аэроаллергенам жилых помещений: сенсibilизация к аллергенам клещей *Dermatophagoids pteronissinus*, *Der-*

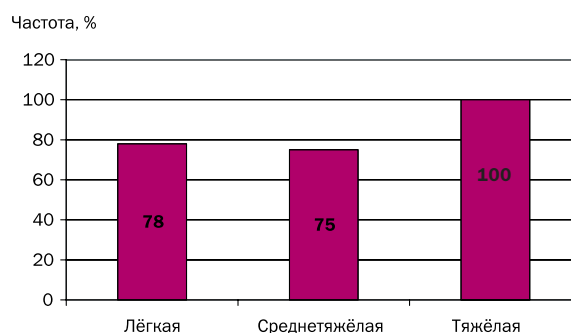
matophagoides farinae выявлена у 52,6% детей, к аллергенам домашней пыли различных серий — у 3,7%, к аллергенам тараканов — у 27,6%. Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам была установлена в 49,9% случаев (к пыльце берёзы и ольхи — в 60,9%, тимopheевки, овсяницы и других трав — в 41,6%, полыни — в 37,2%). Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам отмечена в 31,3% случаев.

Йоддефицитные состояния были выявлены у 45 (13,3%) больных БА, в том числе йоддефицит лёгкой степени был у 24 (7%) больных, средней степени — у 15 (4,4%), тяжёлой степени — у 6 (1,8%). Узловой зоб диагностировали у 4 детей с тяжёлой степенью йоддефицита. Диффузное увеличение щитовидной железы I–II степени было выявлено у 20 больных, преимущественно со средней степенью йоддефицита.

При исследовании показателей клеточного иммунитета ($n=127$) снижение субпопуляций CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов было выявлено у 51,9% детей с лёгким течением БА, у 67,7% со среднетяжёлым течением и у 86,8% с тяжёлым течением.

Индикатором степени нарушения соотношения Th₁/Th₂ иммунного ответа служит концентрация общего IgE. Повышение концентрации общего IgE было выявлено у 81,1% больных БА (рис. 1). При тяжёлом течении БА концентрация общего IgE была выше, чем при лёгком и среднетяжёлом течении ($p<0,05$).

Рис. 1. Частота повышенной концентрации общего IgE в зависимости от тяжести течения atopической бронхиальной астмы



При анализе взаимосвязи концентрации в сыворотке крови общего IgE с таковой IgG₁ у больных с БА было установлено, что повышение концентрации общего IgE соответствовало более низким значениям IgG₁ (табл. 1). Особый интерес представляет анализ взаимосвязи тяжести течения atopической БА с концентрацией sIgA и общего IgE (табл. 2). Анализ полученных результатов показал, что чем тяжелее протекала БА, тем ниже была концентрация sIgA ($p<0,05$). Полученные данные согласуются с данными других авторов [10].

Таблица 1. Взаимосвязь концентрации общего IgE и IgG₁ в сыворотке крови больных atopической бронхиальной астмой ($p<0,05$)

Концентрация общего IgE	Концентрация IgG ₁ , г/л
Нормальная (до 100 МЕ/мл), $n = 15$	$1,5 \pm 0,1$
Повышенная в 2–4 раза (200–400 МЕ/мл), $n = 27$	$1,1 \pm 0,1$
Повышенная в 8–10 раз (800 МЕ/мл и выше), $n = 30$	$0,91 \pm 0,09$

Таблица 2. Взаимосвязь тяжести течения atopической бронхиальной астмы с концентрацией sIgA и общего IgE

Степень тяжести	Концентрация sIgA, г/л	Концентрация общего IgE, МЕ/мл
Лёгкая (n = 18)	0,93±0,1	297,1±28,4
Средняя (n = 30)	0,84±0,07	497,6±29,1
Тяжёлая (n = 9)	0,79±0,09	654,3±39,7

Результаты исследования специфических IgE позволили установить сенсибилизацию к плесневым и дрожжевым грибкам (*Aspergillus*, *Alternaria*, *Candida*) у 3,7% детей, особенно проживающих в г. Пушино (5,3%).

Концентрация IgG₄ отражает степень активности Th₂ лимфоцитов. В межприступный период концентрация IgG₄ была незначительно выше, чем у здоровых детей, кроме группы ЧБД и детей с патологией щитовидной железы, что свидетельствует о повышенной готовности пациентов этих групп к IgE-опосредованному иммунному ответу.

Таким образом, проведённые иммунологические исследования показали наличие нарушений в иммунном статусе у детей с atopической БА, проживающих в йоддефицитных регионах. Преобладал Th₂ иммунный ответ, который был наиболее выражен в группах ЧБД и детей с изменениями со стороны щитовидной железы. Было выявлено снижение количества CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов, повышение количества активированных Т лимфоцитов (CD45⁺) и В лимфоцитов (CD22⁺ и CD72⁺), NK клеток (CD16⁺), дисбаланс в гуморальном звене иммунитета: снижение концентрации IgG, IgG₄, IgA и sIgA.

Установлено повышение количества зрелых и активированных В лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD22 (22,3±1,9%). У детей с atopической БА было отмечено снижение количества Т лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD3, тенденция к снижению CD4⁺ и повышению количества цитотоксических Т лимфоцитов (CD8⁺). Иммунорегуляторный индекс при этом оказался снижен у 56,8±3,2% больных.

При исследовании гуморального иммунитета у детей с atopической БА было установлено, что концентрация IgG и

IgM превышала показатели здоровых детей в 1,4 раза, а в группе ЧБД — в 1,1 раза. Уровень ЦИК превышал норму у больных БА в 1,4 раза, а в группе детей с патологией щитовидной железы — в 1,8 раза. Средние значения концентрации общего IgE составили 469,0 ЕД/мл (от 118 до 1210 ЕД/мл). Чем тяжелее протекала БА, тем выше была концентрация общего IgE. В группе больных с заболеваниями щитовидной железы средняя концентрация IgE была в 1,2 раза выше, чем у больных без изменений со стороны щитовидной железы.

При анализе фракций IgG было установлено, что концентрация IgG₂ и IgG₄ мало отличались от таковых у здоровых детей, а концентрации IgG₁ и IgG₃ в группе ЧБД и детей с патологией щитовидной железы были в 1,8 раз ниже, чем у здоровых. В группе детей с концентрацией IgE в 2–4 раза выше нормы концентрации субпопуляций IgG₁ и IgG₃ оказались сниженными в 1,3 раза, а в группе детей с концентрацией IgE в 8–10 раз выше нормы — в 1,6 раза ниже по сравнению с группой детей, у которых концентрация общего IgE не превышала 100 МЕ/мл (p<0,05).

ВЫВОДЫ

1. В йоддефицитном регионе преобладает среднетяжёлое течение БА (у 47,2%), также выше частота (11,5%) тяжёлого течения.
2. Отмечено более тяжёлое течение БА у группы ЧБД и детей с изменениями щитовидной железы. Средняя длительность ремиссии в группе ЧБД составила 2,3±0,6 мес, в группе детей с изменениями щитовидной железы — 2,4±0,8 месяца (p<0,05).
3. Аллергологическое исследование выявило преобладание бытовой (63,7%) и пылевой (49,9%) сенсибилизации.
4. Иммунологические исследования показали существенные изменения в иммунном статусе у детей, проживающих в йоддефицитном регионе, которые характеризуются дисбалансом Th₁/Th₂ иммунного ответа.
5. Наблюдалось преобладание Th₂ иммунного ответа. При более тяжёлом течении БА отмечены более высокие концентрации общего IgE по сравнению с лёгким и среднетяжёлым её течением (p<0,05).
6. В группах ЧБД и у детей с изменениями со стороны щитовидной железы отмечены более высокие концентрации общего IgE и IgG₄.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И., Арсеньева Е.И. и др. Особенности функционального состояния щитовидной железы и коры надпочечников у детей с бронхиальной астмой // Педиатрия. — 1994. — С. 6–8.
2. Баранов А.А., Щеплягина А.А., Римарчук Г.В. и др. Медико-социальные аспекты проблемы йоддефицитных состояний. — Москва-Пермь, 1998. — 31 с.
3. Васильев Р.Г. Молекулярные основы IgE-зависимых аллергических реакций // Первая нац. конф. РААКИ. Мат. докл. — М., 1997 г. — С. 70–73.
4. Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. — Екатеринбург, 2002.
5. Балаболкин И.И. Аллергические болезни у детей. — М.: Медицина, 1998.
6. Балаболкин И.И. Современная концепция патогенеза и терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. — 1999. — № 5. — С. 73–77.

7. Стефани Д.В., Вельтишев Ю.В. Иммунология и иммунопатология детского возраста. — М.: Медицина, 1996. — 382 с.
8. Аллергология. Материалы III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». — 2004. — С. 23–44.
9. Аллергология и иммунология в педиатрии. Материалы 11-й Всероссийской конференции. — 2004. — № 2–3. — 176 с.
10. Баранов А.А., Щеплягина А.А., Римарчук Г.В. и др. Медикосоциальные последствия йоддефицитных состояний. Профилактика и лечение: Пособие для врачей. — М.: Пермское отделение, 1999. — 25 с.
11. Семенова Н.В. Клинико-патогенетические основы сочетания бронхиальной астмы с аутоиммунным тиреоидитом. — Дисс. ... канд. мед. наук. — 1998.

Л.С. Намазова, Л.М. Огородова, Н.А. Геппе, Ю.Г. Левина, А.Г. Сурков, Ф.И. Петровский, К.Е. Эфендиева, И.И. Балаболкин, Н.И. Вознесенская, Д.С. Коростовцев, И.В. Сидоренко, Ю.С. Смолкин, А.А. Чебуркин

Бронхиальная астма

НАСТОЯЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫМ ДЕТСКИМ БОЛЕЗНЯМ РАЗРАБОТАНЫ СОЮЗОМ ПЕДИАТРОВ РОССИИ В ПЕРИОД С СЕНТЯБРЯ 2004-ГО ПО АВГУСТ 2005 ГГ. И НОСЯТ РЕКОМЕНДАТЕЛЬНЫЙ ХАРАКТЕР. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВКЛЮЧАЮТ АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА ПО ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ, ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ И ПОЗВОЛЯЮТ ВРАЧУ БЫСТРО ПРИНИМАТЬ ОБОСНОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ. ОНИ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПОВСЕДНЕВНУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫХ И БЕЗОПАСНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ), ПРЕПЯТСТВУЮТ ПРИНЯТИЮ РЕШЕНИЙ О НЕОБОСНОВАННЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ И, ТАКИМ ОБРАЗОМ, СПОСОБСТВУЮТ ПОВЫШЕНИЮ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ. КРОМЕ ТОГО, КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ СТАНОВЯТСЯ ОСНОВОПОЛАГАЮЩИМ ДОКУМЕНТОМ, НА ОСНОВАНИИ КОТОРОГО СТРОИТСЯ СИСТЕМА НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ.

12

Бронхиальная астма (БА) – хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей [1], которое проявляется:

- полной или частичной обратимой обструкцией дыхательных путей, возникающей вследствие спазма гладкой мускулатуры бронхов, отёка слизистой оболочки, инфильтрации подслизистой оболочки воспалительными клетками, гиперсекреции слизи, утолщения базальной мембраны;
- эпизодами кашля, свистящих хрипов, одышки, чувства стеснения в груди, которые, как правило, бывают связаны с воздействием специфических триггерных факторов и возникают преимущественно в ночное время или ранним утром;
- гиперреактивностью дыхательных путей.

МКБ: J45 Астма; **J46** Астматический статус [*status asthmaticus*].

Аббревиатуры: БА – бронхиальная астма; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за 1 с; ИГК – ингаляционные ГК; ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ – дозированный порошковый ингалятор; ЛС – лекарственные средства.

Эпидемиология

БА – наиболее распространённое заболевание детского возраста, частота которого в США составляет 5–12% [2]. Чаще болеют мальчики, чем девочки (6% по сравнению с 3,7%), однако с наступлением пубертатного периода частота заболевания становится одинаковой у обоих полов [2]. БА чаще наблюдают у городских жителей, чем у сельских (7,1 и 5,7% соответственно) [3]. Заболевание тяжелее протекает у детей из семей с низким социальным статусом [4].

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика

Первичная профилактика направлена на предотвращение возникновения заболевания у лиц из группы высокого риска. В настоящее время не существует пренатальных мероприятий, которые можно было бы порекомендовать для первичной профилактики БА [5].

Постнатальная профилактика предусматривает проведение следующих мероприятий.

- Следует поощрять грудное вскармливание, его преимущества включают защитный эффект относительно возникновения свистящих хрипов в раннем возрасте [6, 7].

- Курящих родителей детей необходимо предупредить о побочных воздействиях курения на ребёнка, в т.ч. об увеличении частоты возникновения свистящих хрипов в грудном возрасте; им необходимо оказать адекватную поддержку в процессе отказа от курения⁹ [8–13]. Воздействие табачного дыма как пренатально, так и постнатально оказывает неблагоприятное влияние на течение заболевания, сопровождающихся бронхиальной обструкцией^а [5].

Вторичная профилактика

Мероприятия по вторичной профилактике ориентированы на детей, у которых доказано наличие сенсибилизации, но симптомов БА ещё нет. Это дети из групп риска, для формирования которых рекомендовано использование следующих предикторов (признаков, характеризующих высокий риск развития БА):

- Семейный анамнез БА или аллергии (риск БА до 50%, особенно если наследственность отягощена по линии матери).
- Наличие у ребёнка других аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, риск БА – 10–20%).
- Повышение уровня общего IgE более 30 МЕ/мл в сочетании с выявлением специфических IgE-АТ к белкам коровьего молока/куриного яйца, к аэроаллергенам более 0,35 МЕ/мл (у ребёнка с атопическим дерматитом или аллергическим ринитом риск возрастает до 70%).

В целях вторичной профилактики БА в группах риска предлагается превентивная терапия цетиризином (ЕТАС, 34). Единственное доказанное профилактическое противоаллергическое действие показано в исследовании ЕТАС, продемонстрировавшем, что назначение цетиризина в дозе 0,25 мг/(кг·сут) в течение 18 мес детям из группы высокого риска (с отягощённым аллергоанамнезом и кожными проявлениями аллергии) с бытовой или пылевой сенсибилизацией приводит к снижению частоты бронхообструкции с 40 до 20%. В других более ранних исследованиях (Х) была установлена протективная роль специфической иммунотерапии в группах риска, однако наиболее значительное эпидемиологическое исследование («Preventive Allergy Treatment Study») ещё не завершено.

Третичная профилактика направлена на уменьшение воздействия провоцирующих факторов для улучшения контроля БА и уменьшения потребности в лекарственной терапии.

Абсолютный контроль над аллергией



Зиртек®



**SOLVAY
PHARMA**

119334, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-69-11, факс: (495) 411-69-10
E-mail: info@solvay-pharma.ru
[Http://www.solvay-pharma.ru](http://www.solvay-pharma.ru)

Элиминационный режим

Соблюдение элиминационного режима может способствовать уменьшению тяжести течения уже существующего заболевания. Частый контакт с аллергенами у сенситизированных пациентов способствует усилению симптомов БА, бронхиальной гиперреактивности, ухудшению функции лёгких [14–16].

Из аллергенов, с которыми человек контактирует в быту, следует выделить аллергены клещей домашней пыли, животных (имеющих шерсть или мех), тараканов и грибы.

● Мероприятия для уменьшения воздействия аллергенов клещей домашней пыли:

◆ Необходимо надевать непроницаемое покрытие на матрасы, подушки и одеяла^а [17, 18].

◆ Ковры или ковровые покрытия следует заменить на линолеум или деревянные полы либо паркет [19].

◆ Все постельные принадлежности нужно еженедельно стирать в горячей (55–60 °C) воде [20].

◆ Ковры необходимо обрабатывать акарицидами и/или таниновой кислотой [21].

◆ Для уборки желательно использовать пылесос со встроенным HEPA-фильтром и пылесборником с толстыми стенками [22].

◆ Мягкие игрушки нужно стирать в горячей воде или периодически замораживать [23, 24]. Применение домашних ионизаторов воздуха не приводит к уменьшению выраженности симптомов БА [25].

◆ Необходимо устранить очаги плесени и не допускать высокой влажности в квартире в течение всего года.

● Мероприятия для уменьшения контакта с аллергенами домашних животных:

◆ Не следует пускать животное в спальню или основную жилую комнату [26].

◆ Нужно заменить ковры или ковровые покрытия на линолеум или деревянные полы либо паркет.

◆ Для уборки желательно использовать пылесос со встроенным HEPA-фильтром и пылесборником с толстыми стенками [27].

◆ Даже после полного удаления животных из дома может пройти много месяцев, прежде чем концентрация аллергена снизится до приемлемых величин [28].

● Заселение квартиры тараканами – важная причина аллергической сенситизации, особенно в городских домах [29]. Однако мероприятия по борьбе с тараканами оказывают лишь частичный эффект [30].

Пищевая аллергия редко является фактором обострения БА, главным образом, у детей раннего возраста.

Риск аллергической сенситизации у детей увеличивает пассивное курение [31, 32]. Оно также повышает частоту и тяжесть симптоматики у детей, страдающих БА. Всем пациентам с БА и родителям детей с БА следует воздерживаться от курения^б.

Важным в плане профилактики БА является ограничение контакта с поллютантами внутри и вне помещений. Адекватная вентиляция и вытяжные устройства позволяют снизить концентрацию оксидов азота, угарного и углекислого газа, бытовых аэрозоль. Для ограничения воздействия летучих эфирных соединений не следует проводить ремонт помещений в присутствии больных детей или допускать их в только что отремонтированные квартиры. Необходимо помнить, что иногда в результате погодных и атмосферных условий создаются периоды особо интенсивного загрязнения атмосферного воздуха, когда более предпочтительным является нахождение дома в чистом, хорошо кондиционируемом помещении.

Пищевые факторы, как триггеры БА, могут быть актуальными в группе детей раннего возраста или у больных с

пыльцевой сенситизацией. Из питания больных должны быть исключены все продукты, являющиеся причиной обострения болезни, после проведения элиминационно-провокационных тестов. Подлежат полному исключению из применения лекарственные препараты: ацетилсалициловая кислота и другие НПВП, в связи с их способностью запускать особые механизмы аллергии, которые могут привести к тяжёлым и угрожающим жизни обострениям БА. Важным является анамнестическое выявление аллергии на пенициллин с последующим исключением этой группы препаратов ввиду угрозы развития анафилактических реакций.

Одной из причин обострений и неконтролируемого тяжёлого течения БА могут быть частые вирусные респираторные инфекции, а также сопутствующие риносинуситы. В связи с этим полезной может быть ежегодная противогриппозная вакцинация, хотя доказательных данных относительно этих рекомендаций недостаточно.

СКРИНИНГ

Всем детям старше 5 лет с рецидивирующими свистящими хрипами нужно проводить:

- спирометрию;
- пробы с бронхолитиком, физической нагрузкой;
- пикфлоуметрию с ведением дневника самоконтроля.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация тяжести БА по клиническим признакам (следует учитывать количество дневных симптомов в день/неделю, количество ночных симптомов в неделю, кратность применения β_2 -адреномиметиков короткого действия, значения ПСВ или ОФВ₁ и суточные колебания ПСВ (вариабельность).

● Ступень 1: интермиттирующая БА.

◆ Симптомы возникают реже 1 раза в неделю.

◆ Короткие обострения.

◆ Ночные симптомы возникают не чаще 2 раз в месяц.

– ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должных величин.

– Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ $< 20\%$.

● Ступень 2: лёгкая персистирующая БА.

◆ Симптомы возникают чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день.

◆ Обострения могут влиять на физическую активность, сон.

◆ Ночные симптомы возникают чаще 2 раз в месяц.

– ОФВ₁ или ПСВ $\geq 80\%$ от должных величин.

– Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ – 20–30%.

● Ступень 3: персистирующая БА средней тяжести.

◆ Симптомы возникают ежедневно.

◆ Обострения могут влиять на физическую активность и сон.

◆ Ночные симптомы возникают чаще 1 раза в неделю.

◆ Ежедневный приём ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия.

– ОФВ₁ или ПСВ от 60 до 80% от должных величин.

– Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ $> 30\%$.

● Ступень 4: тяжёлая персистирующая БА.

◆ Симптомы возникают ежедневно.

◆ Частые обострения.

◆ Частые ночные симптомы.

◆ Ограничение физической активности

– ОФВ₁ или ПСВ $\leq 60\%$ от должных величин.

– Вариабельность показателей ПСВ или ОФВ₁ $> 30\%$.

Наличие хотя бы одного признака тяжести состояния позволяет определить ребёнка в данную категорию.

Дети с интермиттирующим течением БА, но с тяжёлыми обострениями должны получать терапию, как при персистирующей БА средней тяжести.

У детей с любой степенью тяжести, даже с интермиттирующей БА, могут быть тяжёлые обострения.

Такой тип классификации, основанный на степени тяжести, важен в ситуации, когда необходимо решить вопрос о стартовой терапии при оценке состояния пациента.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез и физикальное обследование

При сборе анамнеза необходимо уточнить следующие детали.

- Наличие атопического дерматита, аллергического риноконъюнктивита либо отягощённый семейный анамнез по БА или другим атопическим заболеваниям.
- Наличие хотя бы одного из следующих симптомов:
 - ◆ кашель, усиливающийся преимущественно в ночное время;
 - ◆ рецидивирующие свистящие хрипы;
 - ◆ повторные эпизоды затруднённого дыхания;
 - ◆ рецидивирующее чувство стеснения в грудной клетке.
- Появление или усиление симптомов:
 - ◆ в ночное время;
 - ◆ при контакте с:
 - животными;
 - химическими аэрозолями;
 - клещами домашней пыли;
 - пылью;
 - табачным дымом;
 - ◆ при перепадах температуры окружающей среды;
 - ◆ при приёме ЛС (ацетилсалициловой кислоты, β -адреноблокаторов);
 - ◆ при физической нагрузке;
 - ◆ при ОРИ;
 - ◆ при сильных эмоциональных нагрузках;

При физикальном обследовании необходимо обратить внимание на следующие признаки, характерные для БА.

- Гиперэкспансия грудной клетки.
- Удлинение выдоха или свистящие хрипы при аускультации.
- Сухой кашель.
- Ринит.
- Периорбитальный цианоз – так называемые аллергические тени (тёмные круги под глазами из-за венозного застоя, возникающего на фоне назальной обструкции).
- Поперечная складка на спинке носа.
- Атопический дерматит.

Следует учитывать, что в стадии ремиссии патологическая симптоматика может отсутствовать (нормальная физикальная картина не исключает диагноза БА).

У детей в возрасте до 5 лет диагноз БА основывается главным образом на результатах клинического обследования. У детей грудного возраста, имевших 3 и более эпизода свистящих хрипов, связанных с воздействием триггеров, следует подозревать БА, проводить обследования и дифференциальную диагностику.

Лабораторные и инструментальные исследования Спирометрия

У детей старше 5 лет необходимо определить ОФВ₁, ФЖЕЛ и отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ. Спирометрия позволяет оценить степень обструкции, её обратимость и вариабельность, а также тяжесть течения заболевания. При оценке показателей ОФВ₁ и ФЖЕЛ важно учитывать этнические особенности и возрастные градации. При нормальной функции лёгких отношение ОФВ₁ к ФЖЕЛ составляет более 80%, а у детей, возможно, более 90%. Любые значения ниже приведённых могут предполагать бронхиальную обструкцию. В пользу диагноза БА также свидетельствует

увеличение ОФВ₁ по крайней мере на 12% после ингаляции бронхолитика либо в ответ на пробную терапию ГК [33].

Пикфлоуметрия

Пикфлоуметрия (определение пиковой скорости выдоха) – важный метод диагностики и последующего контроля за лечением БА. Последние модели пикфлоуметров относительно недороги, портативны, выполнены из пластика и идеально подходят для использования пациентами старше 5 лет в домашних условиях с целью ежедневного объективного мониторинга течения БА. При оценке показателей ПСВ у детей обязательно учитывают рост ребёнка (существуют специальные нормограммы), но более информативен ежедневный мониторинг ПСВ в течение 2–3 нед для определения индивидуального показателя [34]. ПСВ измеряют утром, когда показатель находится на наиболее низком уровне, и вечером перед сном, когда ПСВ обычно наиболее высокая, а в случае применения бронхолитиков – до и после их приёма. Ведение дневников для записи симптомов, результатов пикфлоуметрии и лечения играет важную роль в стратегии лечения БА. Мониторинг ПСВ может быть информативен для определения ранних симптомов обострения заболевания. Дневной разброс показателей ПСВ более чем на 20% рассматривается как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания [35]. Результаты пикфлоуметрии свидетельствуют в пользу диагноза БА, если ПСВ увеличивается по крайней мере на 15% после ингаляции бронхолитика или при пробном назначении ГК [36].

Выявление гиперреактивности дыхательных путей

У пациентов с симптомами, характерными для БА, но с нормальными показателями функции лёгких в постановке диагноза БА могут помочь исследования реакции дыхательных путей на воздействие метахолина, гистамина или физической нагрузки. При диагностике БА эти тесты имеют высокую чувствительность, но низкую специфичность [37].

У некоторых детей симптомы БА провоцирует только физическая нагрузка. В этой группе полезно проведение нагрузочного теста (6-минутный протокол нагрузки бегом). Использование этого теста совместно с определением ОФВ₁ или ПСВ может быть полезно для постановки точного диагноза БА [38].

Лабораторные исследования

Кожные тесты или определение специфических IgE в сыворотке крови мало информативны для диагностики БА, но эти исследования помогают выявить факторы риска и триггеры, на основании чего может быть рекомендован соответствующий контроль факторов окружающей среды [39].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику БА чаще всего приходится проводить со следующими заболеваниями.

- Дисфункция голосовых связок (псевдоастма).
- Бронхиолит.
- Аспирация инородного тела или молока у детей грудного возраста.
- Муковисцидоз.
- Первичные иммунодефицитные состояния.
- Синдром первичной цилиарной дискинезии.
- Трахео- или бронхомаляция.
- Пороки развития сосудов, вызывающие внешнее сдавление дыхательных путей.
- Стеноз или сужение дыхательных путей, связанные с наличием гемангиом или других опухолей, гранулём или кист.

- Облитерирующий бронхиолит.
- Интерстициальные заболевания лёгких.
- Застойные пороки сердца.
- Туберкулёз.
- Бронхолёгочная дисплазия.
- Долевая эмфизема.

При наличии следующих симптомов следует заподозрить отличное от БА заболевание [40].

- Данные анамнеза:
 - ◆ появление симптомов заболевания в возрасте до 2 лет;
 - ◆ респираторный дистресс синдром и/или применение ИВЛ;
 - ◆ неврологическая дисфункция в неонатальном периоде;
 - ◆ отсутствие эффекта от применения бронхолитиков;
 - ◆ свистящие хрипы, связанные с кормлением или рвотой;
 - ◆ затруднение глотания и/или рецидивирующая рвота;
 - ◆ диарея;
 - ◆ плохая прибавка массы тела;
 - ◆ сохранение потребности в оксигенотерапии более чем 1 нед после обострения заболевания.
- Физикальные данные:
 - ◆ деформация пальцев рук в виде «барабанных палочек»;
 - ◆ шумы в сердце;
 - ◆ стридор;
 - ◆ очаговые изменения в лёгких;
 - ◆ крепитация при аускультации;
 - ◆ цианоз.
- Результаты лабораторных и инструментальных исследований:
 - ◆ очаговые или инфильтративные изменения на рентгенограмме органов грудной клетки;
 - ◆ анемия;
 - ◆ необратимая обструкция дыхательных путей;
 - ◆ гипоксемия.

Показания к консультации других специалистов

- Сомнительный или неуточнённый диагноз.
- Наличие симптомов с рождения или перинатальные заболевания лёгких.
- Неукротимая рвота.
- Тяжёлые инфекции верхних дыхательных путей.
- Персистирующий влажный кашель.
- Наличие в семейном анамнезе необычного заболевания органов грудной клетки.
- Плохая прибавка массы тела.
- Неожиданные клинические находки (очаговые изменения в лёгких, дисфагия, патологический голос или крик, инспираторный стридор).
- Отсутствие ответа на терапию (особенно при терапии ингаляционными ГК в дозе более 400 мкг/сут или необходимость частого применения пероральных ГК).

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения [5, 39]. Целями терапии БА являются достижение и поддержание контроля над заболеванием. Контроль БА является комплексным понятием, включающим, согласно рекомендациям GINA (*Global Initiative For Asthma*, www.ginasthma.com), совокупность следующих показателей.

- Минимальное количество хронических симптомов, включая ночные (в идеале симптомов нет).
- Минимальное количество обострений (или нечастые обострения).
- Отсутствие необходимости в скорой помощи.
- Минимальная потребность в β -адреномиметиках и других препаратах скорой помощи (в идеале не применяют).
- Отсутствие ограничений активности, включая физическую нагрузку.

- Циркадные вариации ПСВ менее 20%.
- Нормальная (близкая к нормальной) ПСВ.
- Отсутствие нежелательных лекарственных явлений или их минимальные проявления.

Достижение контроля БА должно быть целью терапии для всех пациентов вне зависимости от степени тяжести. Поскольку некоторые показатели, определяющие контроль БА, неоднозначны и открыты для интерпретации, были разработаны более строгие и чёткие характеристики контроля и выделено 2 его уровня (табл. 1). В исследовании GOAL было показано, что при терапии, направленной на достижение полного контроля, у значительной части пациентов (более 40%) возможно достижение полного контроля, а у большинства – достижение хорошего. Поскольку в исследовании GOAL включались дети 12 лет и старше, неизвестно, можно ли экстраполировать полученные данные на младшие возрастные группы.

Таблица 1. Критерии контроля БА

Показатели	Контроль заболевания	
	Хороший*	Полный*
	2 и более из приведённых ниже признаков	Все из приведённых ниже признаков
Дневные симптомы	≤ 2 дней с оценкой по балльной шкале > 1	Нет
Использование β_2 -адреномиметика	≤ 2 дней и ≤ 4 раз всего	Нет
Утренний показатель ПСВ	≥ 80% от должного значения каждый день	≥ 80% от должного значения каждый день
	Все из приведённых ниже признаков	Все из приведённых ниже признаков
Пробуждения ночью	Нет	Нет
Обострения	Нет	Нет
Обращения за неотложной помощью	Нет	Нет
Побочные эффекты от лечения	Не требующие изменения терапии	Не требующие изменения терапии

* Необходимо, чтобы пациент соответствовал указанным критериям на протяжении по меньшей мере 7 из 8 последовательных недель.

Показания к госпитализации

- Тяжёлое обострение:
 - ◆ затруднённое дыхание в покое, вынужденное положение, речь словами (отказ от еды у младенцев), возбуждение, сонливость или спутанное сознание, брадикардия или одышка (ЧДД более 30 в минуту).
 - ◆ Наличие громких свистящих хрипов или их отсутствие.
 - ◆ ЧСС более 120 в минуту (у детей грудного возраста более 160 в минуту).
 - ◆ ПСВ менее 60% от должной или наилучшей индивидуальной величины, даже после начальной терапии.
 - ◆ Истощение ребёнка.
- Отсутствие быстрой и сохраняющейся на протяжении не менее 3 ч явной реакции на бронхолитик.
- Отсутствие улучшения после начала лечения ГК в течение 2–6 ч.
- Дальнейшее ухудшение состояния.
- Социальное неблагополучие.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Симптомы БА и их выраженность зависят от степени бронхиальной обструкции, являющейся следствием текущего

или остро развившегося воспаления в слизистой бронхиального дерева, а также бронхиальной гиперреактивности, поэтому препараты, применяемые для терапии БА, направлены на обеспечение проходимости дыхательных путей (препараты, облегчающие симптомы, или «средства скорой помощи»), а также на угнетение воспаления и контроль заболевания (препараты базисной терапии).

К средствам базисной терапии относят ЛС с противовоспалительным и/или профилактическим эффектом (ГК, кромоны, антилейкотриеновые, анти-IgE и антицитокиновые препараты) и длительно действующие бронходилататоры (длительно действующие β_2 -адреномиметики, препараты теофиллина с медленным высвобождением). Наиболее эффективные средства базисной терапии в настоящее время – ИГК.

К средствам, облегчающим симптомы, относят ингаляционные короткодействующие β -адреномиметики (наиболее эффективные бронходилататоры), антихолинэргические препараты, препараты теофиллина с немедленным высвобождением и пероральные короткодействующие β -адреномиметики.

Выбор терапии основывается на тяжести БА, доступности антиастматических препаратов, особенностях системы здравоохранения, соотношении риск/польза от применения препарата, культуре, личных обстоятельствах пациента и его семьи.

- ЛС для контроля заболевания принимают ежедневно длительно для достижения и поддержания контроля БА.
- Препараты неотложной помощи действуют быстро, устраняя бронхоконстрикцию и сопутствующие ей острые симптомы, такие, как свистящие хрипы, чувство стеснения в груди и кашель.

Препараты для лечения БА вводят различными путями: пероральным, парентеральным и ингаляционным. Последний предпочтительнее, его основные преимущества следующие.

- Обеспечивает непосредственное поступление ЛС в дыхательные пути.
- Быстрое начало действия. Например, бронхолитики при ингаляционном пути введения начинают действовать гораздо быстрее, чем после приёма внутрь [41, 42].
- Снижение системной биодоступности сводит к минимуму побочные эффекты.

При выборе устройства для ингаляции учитывают эффективность доставки ЛС, стоимость/эффективность и удобство применения [43]. У детей применяют три типа устройств для ингаляции: небулайзеры, ДАИ и ДПИ.

Небулайзеры

Существует два типа небулайзеров: компрессорные и ультразвуковые. Их клиническая эффективность практически одинакова [44]. Доставку ЛС с помощью небулайзера осуществляют в течение 5 мин [45]. Небольшой дополнительный эффект достигается при удлинении времени ингаляции от 5 до 10 мин [46]. При обострении тяжёлой БА у всех детей грудного возраста и большинства остальных детей лучше применять небулайзер.

- ДАИ – наиболее широко распространённое устройство для ингаляционного введения бронхолитиков и противовоспалительных препаратов [47, 48]. При неправильной технике ингаляции рекомендуют применение ДАИ со спейсером, это способствует быстрому купированию симптомов у детей при обострении БА [49–52]. Использование спейсера значительно снижает депозицию ЛС в полости рта и глотки, улучшает его доставку в лёгкие, снижает количество местных и системных побочных эффектов, особенно при применении ингаляционных ГК [53–55].

Таким образом, применение спейсера рекомендуют всем пациентам, неспособным скоординировать вдох с активацией ингалятора, а также всем пациентам, применяющим ингаляционные ГК через ДАИ. Существуют специализированные спейсеры (бэбихалеры), снабжённые односторонним клапаном, препятствующим потере аэрозоля на вдохе и удерживающим частицы аэрозоля в спейсере на выдохе [56]. Эти спейсеры используют со специальной маской, подобранной по размеру рта, плотно прилегающей к лицу, что позволяет применять их у детей раннего возраста [57]. Назначение бронхолитиков через ДАИ со спейсером так же эффективно, как доставка этих препаратов через компрессорный небулайзер для купирования острого бронхоспазма у детей [58–73]. Для решения проблемы синхронизации вдоха и ингаляции предложены ДАИ, активируемые вдохом. Для активации ингалятора оказывается достаточной объёмная скорость вдоха 10–25 л/мин. Такие характеристики устройства делают его доступным для большинства больных БА даже при тяжёлой обструкции дыхательных путей.

Таблица 2. Выбор устройства для ингаляции у детей [76,77]

Возрастная группа	Предпочтительное устройство	Альтернативное устройство
Младше 4 лет	ДАИ и соответствующий спейсер с лицевой маской	Небулайзер с лицевой маской
4–6 лет	ДАИ и соответствующий спейсер с мундштуком	Небулайзер с лицевой маской
Старше 6 лет	ДПИ или ДАИ, активируемый дыханием, или ДАИ со спейсером	Небулайзер с мундштуком

- Применение ДПИ не требует синхронизации вдоха с активированием ингалятора. Клинический эффект при назначении ЛС через ДПИ и ДАИ одинаковый, даже при назначении бронхолитиков при обострении БА [74]. Более того, местные побочные эффекты возникают реже при назначении ингаляционных ГК через ДПИ [75]. В настоящее время существуют следующие виды ДПИ: турбухалер, дискус, дискхалер, аэролайзер. Рекомендации по выбору ингаляционного устройства у детей суммированы в табл. 2.

ПРЕПАРАТЫ, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кромоны

Кромоглициевую кислоту и недокромил применяют для лечения лёгкой интермиттирующей и персистирующей БА, БА физического усилия у детей [78, 79]. Кромоглициевая кислота менее эффективна, чем ингаляционные ГК [80–87], в отношении клинических симптомов, функции внешнего дыхания, БА физического усилия, гиперреактивности дыхательных путей. Длительная терапия кромоглициевой кислотой при БА у детей по эффективности не отличается значительно от плацебо^а [88–89]. Недокромил, назначенный перед физической нагрузкой, позволяет уменьшить тяжесть и продолжительность вызванной ею бронхоконстрикции [90]. Недокромил, так же как и кромоглициевая кислота, менее эффективен,

чем ингаляционные ГК [91–93]. Кромоны противопоказаны при астматическом статусе и приступах БА, когда требуется интенсивная бронходилатационная терапия. Роль кромонов в базисной терапии БА у детей ограничена, особенно у детей дошкольного возраста, в связи с отсутствием доказательств их эффективности. Проведённый в 2000 г. метаанализ не позволил сделать однозначный вывод об эффективности кромоглициевой кислоты как средства базисной терапии БА у детей^в.

При неэффективности кромонов в течение 4–8 нед следует пересмотреть степень тяжести БА и перейти на ингаляционные стероиды.

Таблица 3. Расчётные эквивалентные дозы ИГК, мкг [105]

Препарат	Низкая доза	Средняя доза	Высокая доза
Беклометазон	100–400	400–800	>800
Будесонид	100–200	200–400	>400
Флутиказон	100–200	200–500	>500

Ингаляционные глюкокортикостероиды

В настоящее время ИГК являются самыми эффективными препаратами для контроля БА, поэтому их рекомендуют для лечения персистирующей БА любой степени тяжести^а [5, 94]. У детей школьного возраста поддерживающая терапия ИГК позволяет контролировать симптомы БА, уменьшает частоту обострений и количество госпитализаций, повышает качество жизни, улучшает функцию внешнего дыхания, снижает гиперреактивность бронхов и уменьшает бронхоконстрикцию при физической нагрузке^а [95–99]. Применение ИГК у детей дошкольного возраста, страдающих БА, приводит к клинически значимому улучшению результатов оценки состояния здоровья, включая балльную оценку дневного и ночного кашля, свистящего дыхания и одышки, физической активности, применения препаратов неотложного действия и использования ресурсов системы здравоохранения^а [100–104]. В настоящее время ИГК являются единственными препаратами базисной терапии у детей младше 3 лет, эффективность которых доказана исследованиями, проведёнными в течение дли-

тельного периода времени^а. У детей применяют следующие ИГК: беклометазон, флутиказон, будесонид (табл. 3, 4).

При длительной терапии ИГК (в средней дозе 450 мкг/сут) никаких побочных эффектов на плотность костной ткани не выявили^а [107–115]. У больных с лёгкой БА применение ИГК в дозе 400 мкг/сут или меньше не влияет на метаболизм костной ткани, однако применение более высоких доз (800 мкг/сут) приводит к торможению как процесса образования кости, так и её деградации^а [116–121]. Применение ИГК в дозе 100–200 мкг/сут не оказывает никаких статистически или клинически значимых побочных эффектов на рост пациентов [122, 123]. Задержка роста может возникнуть при применении любого ИГК, если он назначен в достаточно высокой дозе и доза не соответствует тяжести заболевания [124, 125]. Больные БА дети, получающие лечение ИГК, во взрослом возрасте достигают нормальных итоговых показателей роста [126–128]. Лечение ИГК в дозе менее 400 мкг/сут обычно не сопровождается значимым угнетением гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей [129–131]. Длительная терапия ИГК детей (в возрасте от 1 года до 15 лет), страдающих БА, также не сопровождалась повышением частоты развития катаракты [133–136]. Клинически проявляющаяся молочница редко становится значительной проблемой у детей, получающих ингаляционные или системные ГК. Применение спейсеров уменьшает частоту кандидоза полости рта [137, 138].

Системные глюкокортикостероиды

Использование пероральных ГК у детей с БА ограничено обострениями, вызванными вирусными инфекциями [139–141]. Несмотря на то, что системные ГК эффективны в отношении БА, необходимо учитывать нежелательные явления при длительной терапии, такие, как угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, увеличение массы тела, стероидный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, задержка роста, иммуносупрессия, остеопороз, психические расстройства [142, 143].

Ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия

Препараты этой группы эффективны для поддержания контроля БА, их применяют в комбинации с ИГК [144] и перед интенсивной физической нагрузкой в тех случаях, когда стандартные начальные дозы не позволяют достичь контроля БА. Эффект этих препаратов сохраняется на протяжении 12 ч.

Таблица 4. Эквивалентные суточные дозы ингаляционных кортикостероидов в зависимости от возраста, мкг

Препарат	Возраст					
	Старше 12 лет		Младше 12 лет		Старше 12 лет	
	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
Беклометазон*	200–600	100–400	600–1000	400–800	Более 1000	Более 800
Будесонид	200–600	100–400	600–1200	400–800	Более 1200	Более 800
Будесонид суспензия для небулайзера		500		1000		2000
Флутиказон	100–300	100–200	300–750	200–500	Более 750	Более 500

* Дозы беклометазона на гидрофторалкановой (бесфреоновой) основе в 2 раза ниже.

• Формотерол в виде ингаляций начинает оказывать действие через 3 мин, максимальный эффект развивается через 30–60 мин после ингаляции [145, 146].

• Салметерол в виде ингаляций начинает действовать относительно медленно, значимый эффект отмечают через 10–20 мин после ингаляции однократной дозы 50 мкг [147], а эффект, сопоставимый с таковым сальбутамола, развивается через 30 мин [148]. Из-за медленного начала действия салметерол не следует назначать для купирования острых симптомов БА.

Дети хорошо переносят лечение ингаляционными β_2 -адреномиметиками длительного действия даже при продолжительном применении, а их побочные эффекты сопоставимы с таковыми β_2 -адреномиметиков короткого действия (в случае их применения по требованию).

Пероральные β_2 -адреномиметики длительного действия

Препараты этой группы включают лекарственные формы сальбутамола и тербуталина длительного действия. Эти препараты могут помочь в контроле ночных симптомов БА. Их можно использовать в дополнение к ИГК, если

последние в стандартных дозах не обеспечивают достаточного контроля ночных симптомов [149, 150]. Возможные побочные эффекты включают стимуляцию сердечно-сосудистой системы, тревогу и тремор.

Комбинированные препараты

Комбинация длительно действующего β_2 -адреномиметика и ИГК в низкой дозе более эффективна, чем увеличение дозы последнего [151, 152]. Комбинированная терапия салметеролом + флутиказоном через один ингалятор способствует лучшему контролю БА, чем длительно действующий β_2 -адреномиметик и ИГК в отдельных ингаляторах [153]. На фоне терапии салметеролом+флутиказоном практически у каждого второго пациента можно достичь полного контроля БА. Отмечают значительное улучшение показателей эффективности терапии (ПСВ, ОФВ₁, частоты обострений, качества жизни) [154].

Терапия будесонидом+формотеролом в составе одного ингалятора обеспечивает лучший контроль симптомов БА по сравнению с одним будесонидом у пациентов, у которых ранее ИГК не поддерживали адекватного контроля симптомов [155].

Дозировки и побочные эффекты препаратов для контроля симптомов БА рассмотрены в табл. 5.

Таблица 5. ЛС для контроля симптомов БА

Препарат	Дозировка	Побочные эффекты	Комментарии
Кромоглициевая кислота (ДАИ) Кромоглициевая кислота (раствор для ингаляций)	(5 мг) по 2–4 ингаляции 3–4 раза в день По 20 мг 3–4 раза в день через небулайзер	Минимальные побочные эффекты. Возможен кашель после ингаляции	Для достижения максимального эффекта может потребоваться 4–6 нед. Необходим частый режим дозирования
Недокромил (ДАИ)	(2 мг) по 2–4 ингаляции 2–4 раза в день	Возможен кашель после ингаляции	Некоторые дети не переносят вкус препарата
ИГК Беклометазон (ДАИ) Будесонид (ДПИ) Будесонид (небулайзер) Флутиказон (ДАИ)	50, 100, 250 мкг 50, 200 мкг 250 мкг/мл, 500 мкг/мл 25, 50, 125, 250 мкг Начальная доза зависит от тяжести заболевания; при достижении контроля дозу постепенно снижают (через 2–3 месяца) до минимальной эффективной	При применении высоких доз возможно истончение кожи, экхимозы. Местные побочные эффекты: осиплость голоса и кандидоз полости рта и глотки	Применение спейсера с ДАИ снижает риск развития кандидоза полости рта
Системные ГК Метилпреднизолон (табл.) Преднизолон (табл.) Преднизон (табл.)	Дозировка при ежедневном приеме для контроля симптомов 0,25–2,0 мг/кг в сутки. Короткий курс 1–2 мг/кг в сутки, максимально 60 мг/сут, 3–10 дней	Увеличение массы тела, стероидный диабет, катаракта, артериальная гипертензия, задержка роста, иммуносупрессия, остеопороз, истончение кожи, мышечная слабость; возможно обострение вирусных заболеваний	При длительном применении рекомендуют утренний прием ЛС. Короткий курс (3–10 дней) эффективен для быстрого достижения контроля БА
Метилксантины Теofilлин (табл., капсулы)	Начальная доза 10 мг/кг/сут, максимальная – 800 мг/сут в 1–2 приема	Часто – тошнота, рвота. При больших концентрациях в сыворотке возможны тахикардия, аритмии	Часто необходим мониторинг концентрации теофиллина в крови. На абсорбцию и метаболизм влияет много факторов, в т.ч. лихорадка
Антагонисты лейкотриеновых рецепторов Монтелукаст Зафирлукаст	6–14 лет: 5 мг перед сном >15 лет: 10 мг перед сном 12 лет: 20 мг 2 раза в день	При применении зафирлукаста возможно повышение активности трансаминаз печени	Оказывают положительный эффект при добавлении к ГК, но менее значимый, чем β_2 -адреномиметики длительного действия
β_2 -Адреномиметики длительного действия: Формотерол (ДПИ) Салметерол (ДАИ) Сальбутамол (таблетки)	>6 лет: 4,5 мкг/1 доза, 9 мкг/1 доза 1–2 раза в сутки. > 4 лет 25 мкг/1 доза 2 инг. 2 раза в день. Дети: 3–6 мг/сут, максимальная доза 8 мг/сут. Подростки: 4 мг 1 раз в 12 ч	Возможны тахикардия, головная боль, беспокойство, тремор, гипокалиемия. У ингаляционных β_2 -адреномиметиков побочные эффекты менее выражены	Применяют в дополнение к противовоспалительной терапии. Сочетание с ИГК всегда эффективнее, чем повышение дозы последних. Так же эффективны, как пролонгированные теофиллины
Комбинированные препараты Салметерол+флутиказон (ДПИ) Салметерол+флутиказон (ДАИ) Формотерол+будесонид (ДПИ)	50+100, 50+250, 50+500 мкг 25+50, 25+125, 25+250 мкг Поддерживающая доза зависит от степени тяжести заболевания. >12 лет: 4,5+80; 4,5+160 мкг	Аналогичны таковым для отдельных препаратов. Одновременное применение ЛС не вызывает дополнительных побочных эффектов	—

Метилксантины

Теофиллин значительно более эффективен, чем плацебо, в плане контроля симптомов БА и улучшения функции лёгких даже в дозах ниже обычно рекомендуемого терапевтического диапазона^а [156–158]. Однократный приём лекарственной формы теофиллина с замедленным высвобождением в дозе 15 мг/кг перед сном эффективно предотвращает развитие ночных симптомов БА [158], длительная поддерживающая терапия оказывает незначительный эффект при БА физического усилия [159, 160]. Дозу теофиллина всегда следует подбирать индивидуально, а при использовании высоких доз необходим мониторинг концентрации теофиллина в крови за 2 ч перед приёмом следующей дозы [161]. Применение теофиллинов для лечения БА у детей проблематично из-за возможности тяжёлых быстро возникающих (сердечная аритмия, смерть) и отсроченных (нарушения поведения, проблемы в обучении и пр.) побочных эффектов [162–165].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Антилейкотриеновые препараты (зафирлукаст, монтелукаст) можно использовать в качестве альтернативного усиления терапии у детей при среднетяжёлой и тяжёлой БА в тех случаях, когда заболевание недостаточно контролируется применением низких доз ИГК. Несмотря на то что антилейкотриеновые препараты не изучались как средства монотерапии при лёгкой персистирующей БА у детей, GINA (2002) рекомендует их использование как альтернативный вариант монотерапии при лёгкой персистирующей БА у детей^б. Мнение группы экспертов основано на улучшении функции лёгких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше) при применении антилейкотриеновых препаратов в случае тяжёлого течения заболевания. Рекомендованные для детей дозы основаны на показателях фармакокинетики, поэтому оптимальная дозировка остаётся неопределённой. Безопасность зафирлукаста у детей младше 12 лет и безопасность и эффективность монтелукаста у детей младше 2 лет не изучены.

При применении антагонистов лейкотриеновых рецепторов в качестве монотерапии у больных с тяжёлой [166–168] и среднетяжёлой [169] БА отмечают умеренное улучшение функции лёгких (у детей 6 лет и старше) и контроля БА (у детей 2 лет и старше)^б [5]. Зафирлукаст обладает умеренной эффективностью в отношении функции внешнего дыхания у детей 12 лет и старше со среднетяжёлой и тяжёлой БА^а [170–172].

Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты (ипратропия бромид) при применении отдельно или в комбинации с другими бронходилататорами (в основном β_2 -адреномиметиками) показаны для терапии бронхоспазма, ассоциированного с БА. Однако препараты этой группы в педиатрической практике применяют крайне ограниченно. Несмотря на большое количество исследований, подтвердивших преимущества комбинации антихолинергический препарат + β_2 -адреномиметик по сравнению с монотерапией β_2 -адреномиметиком, данные рандомизированного исследования, сравнившего эффективность этих двух подходов у детей, заставляют сомневаться в абсолютной целесообразности комбинирования антихолинергических препаратов и β_2 -адреномиметиков при терапии тяжёлых обострений.

Безопасность и эффективность ипратропия бромида у детей младше 6 лет не установлены. У детей дошкольного возраста применение ипратропия бромида имеет лишь незначительное влияние на уровень контроля БА, рутинное применение антихолинергических препаратов в дополнение к β_2 -адреномиметикам не оправдано.

СРЕДСТВА НЕОТЛОЖНОЙ ТЕРАПИИ

Ингаляционные β_2 -адреномиметики быстрого действия – самые эффективные из существующих бронхолитиков, их считают препаратами выбора для лечения острого бронхоспазма^а [173, 174].

Таблица 6. Препараты неотложной помощи при БА

Препарат	Доза	Побочные эффекты	Комментарии
β_2 -Адреномиметики:		Тахикардия, тремор, головная боль, раздражительность	При ингаляционном применении более быстрое начало действия по сравнению с пероральными формами. При использовании 1 баллончика за 1 мес. можно предположить плохой контроль БА, при использовании 2 баллончиков – тяжёлые угрожающие жизни обострения
Сальбутамол (ДАИ)	1 доза – 100 мкг По 1–2 ингаляции до 4 раз в день		
Сальбутамол (небулайзер)	2,5 мг/2,5 мл		
Фенотерол (ДАИ)	1 доза – 100 мкг По 1–2 ингаляции до 4 раз в день		
Фенотерол фл. р-р для небулайзерной терапии	1 мг/мл		
Антихолинергические препараты: Ипратропия бромид (ДАИ)	1 доза – 20 мкг По 2–3 ингаляции до 4 раз в день	Минимальная сухость и неприятный вкус во рту	Более медленное начало действия, применяют при переносимости β_2 -адреномиметиков
Ипратропия бромид фл. р-р для небулайзерной терапии	250 мкг/мл		
Фенотерол + ипратропия бромид ДАИ	По 2 ингаляции до 4 раз в день	Тахикардия, тремор скелетных мышц, головная боль, раздражительность.	—
Фенотерол + ипратропия бромид фл. р-р для небулайзерной терапии	В 1 мл фенотерола гидробромида 50 мкг ипратропия бромида 25 мкг	Минимальная сухость и неприятный вкус во рту	
Теофиллины короткого действия: Аминофиллин (табл.)	150 мг >3 лет по 12–24 мг/кг в сутки	Тошнота, рвота, головная боль, тахикардия, нарушения ритма	Необходим мониторинг концентрации теофиллина в сыворотке крови

Антихолинергические препараты имеют ограниченную роль в лечении БА у детей. Расширение бронхов после применения ипратропия бромида у детей школьного возраста очень вариабельно, но всегда меньше, чем после применения β_2 -адреномиметика [175]. Основные препараты неотложной помощи при БА приведены в табл. 6.

Комбинация ингаляционного β_2 -агониста быстрого действия и антихолинергического препарата обеспечивает более выраженный бронхорасширяющий эффект и должна быть назначена до лечения метилксантинами. Применение комбинации сопровождается снижением потребности в госпитализации.

Принципы диагностики обострений приведены в табл. 7.

Таблица 7. Определение тяжести обострений БА

Показатель	Лёгкое обострение	Среднетяжёлое обострение	Тяжёлое обострение	Стадия немого лёгкого
Одышка	При ходьбе; может лежать	При разговоре; плач тише и короче, трудности при кормлении	В покое; прекращает принимать пищу	—
Речь	Предложения	Отдельные фразы	Отдельные слова	Спутанность или заторможенность сознания
ЧДД*	Повышена	Повышена	Высокая (>30/мин)	Парадоксальное дыхание
Участие дополнительной мускулатуры, втяжение надгрудинной ямки	Обычно нет	Обычно есть	Обычно есть	Парадоксальное торакоабдоминальное движение
Сухие хрипы	Умеренные	Громкие	Обычно громкие	Отсутствуют
ЧСС*	<100/мин	100–120/мин	>120/мин	Брадикардия
ПСВ	>80%	60–80%	<60%	—
P _a O ₂	Обычно нет необходимости измерять	>60 мм рт.ст.	< 60 мм рт.ст.	—
P _a CO ₂	< 45 мм рт.ст.	< 45 мм рт.ст.	> 45 мм рт.ст.	—
S _a O ₂	>95%	91–95%	<90%	—

* Указаны показатели для детей школьного возраста и подростков, в каждом конкретном случае необходимо ориентироваться на возрастную норму.

Таблица 8. Объём базисной терапии у детей 5 лет и старше в зависимости от степени тяжести БА

На всех ступенях: в дополнение к базисной терапии должен использоваться короткодействующий β_2 -адреномиметик* по потребности для облегчения симптомов, но не чаще 3–4 раз в день		
Степень тяжести	Препараты базисной терапии	
	Препараты выбора	Альтернативные препараты (перечислены в порядке возрастания стоимости)
Степень 1, интермиттирующая БА	Нет необходимости	
Степень 2, лёгкая персистирующая БА	Низкие дозы ИГК	Теофиллин с медленным высвобождением Кромоны Антилейкотриеновый препарат
Степень 3, среднетяжёлая персистирующая БА	Низкие/средние дозы ИГК + длительнодействующий ингаляционный β_2 -адреномиметик	Средние дозы ИГК + теофиллин с медленным высвобождением Средние дозы ИГК + пероральный длительнодействующий β_2 -адреномиметик Высокие дозы ИГК Средние дозы ИГК + антилейкотриеновый препарат
Степень 4, тяжёлая персистирующая БА	Высокие дозы ИГК + длительнодействующий ингаляционный β_2 -адреномиметик + один или более следующих препаратов при необходимости: теофиллин с медленным высвобождением, антилейкотриеновый препарат, пероральный длительнодействующий β_2 -адреномиметик, системный ГК	—

* Другие средства скорой помощи: ингаляционный антихолинэргический препарат, или короткодействующий пероральный β_2 -адреномиметик, или теофиллин с немедленным высвобождением.

Таблица 9. Объём базисной терапии у детей младше 5 лет в зависимости от степени тяжести БА

На всех ступенях: в дополнение к базисной терапии должен использоваться короткодействующий β_2 -адреномиметик* по потребности для облегчения симптомов, но не чаще 3–4 раз в день		
Степень тяжести	Препараты базисной терапии	
	Препараты выбора	Альтернативные препараты (перечислены в порядке возрастания стоимости)
Степень 1, интермиттирующая БА	Нет необходимости	
Степень 2, лёгкая персистирующая БА	Низкие дозы ИГК	Теofilлин с медленным высвобождением Кромоны Антилейкотриеновый препарат
Степень 3, среднетяжёлая персистирующая БА	Средние дозы ИГК	Средние дозы ИГК + теofilлин с медленным высвобождением Средние дозы ИГК + пероральный длительнодействующий β_2 -адреномиметик Высокие дозы ИГК Средние дозы ИГК + антилейкотриеновый препарат
Степень 4, тяжёлая персистирующая БА	Высокие дозы ИГК + один или более следующих препаратов при необходимости: теofilлин с медленным высвобождением, ингаляционный длительнодействующий β_2 -адреномиметик, антилейкотриеновый препарат, системный ГК	

* Другие средства скорой помощи: ингаляционный антихолинэргический препарат, или короткодействующий пероральный β_2 -адреномиметик, или теofilлин с немедленным высвобождением.

СТУПЕНЧАТЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БА

Степень 1, лёгкая интермиттирующая БА

У больных с лёгкой интермиттирующей формой БА симптоматика возникает только при контакте с аллергеном или триггером, однако в отсутствие контакта симптомы болезни у них полностью отсутствуют, а показатели функции лёгких находятся в пределах нормы. Интермиттирующую форму БА также диагностируют у больных с эпизодами БА физического усилия. Низкая частота появления симптомов и тот факт, что вне обострений показатели функции лёгких нормальные, являются обоснованием для того, чтобы **не** рекомендовать при этой форме БА длительную терапию противовоспалительными препаратами (табл. 8, 9). Нужно купировать только обострения болезни как таковые в зависимости от их тяжести (см. табл. 7).

В качестве средств неотложной помощи используют ингаляционные β_2 -адреномиметики быстрого действия^а. Однако в некоторых случаях лечение по потребности может быть недостаточным, например у физически активных детей, у которых двигательная активность идёт не по запланированному графику. Таким детям можно назначать регулярный приём препаратов для контроля БА (в частности, ИГК)^б. Если у пациента необходимость в приёме ЛС появляется чаще одного раза в неделю на протяжении более 3 мес, его следует расценивать как больного с лёгкой персистирующей БА. Дети с интермиттирующей БА, но с тяжёлыми обострениями должны расцениваться как имеющие персистирующую БА средней степени тяжести^б.

Степень 2, лёгкая персистирующая БА

Препараты выбора у детей любого возраста – ИГК в низких дозах (беклометазон, флутиказон, будесонид)^а (см. табл. 8, 9). В качестве альтернативных препаратов для контроля БА рассматривают теofilлины замедленного высвобождения^с и кромоны^с. Монотерапия другими препаратами (кроме ГК) менее эффективно контролирует воспалительный процесс, лежащий в основе БА. **Если пациент начал длительную терапию с теofilлина медленного высвобождения, кромонов, а симптомы спустя 4 нед лечения всё еще сохраняются, следует назначить ИГК.** Исследования монотерапии β_2 -адреномиметиками длительного действия у детей выявили некоторую эффективность этих препаратов, однако результаты исследований противоречивы. Применение антилейкотриеновых препаратов у детей с лёгкой персистирующей БА не изучалось. У больных с более тяжёлыми формами заболевания препараты этой группы обладают умеренной эффективностью, поэтому можно сделать обобщение, что их можно использовать у некоторых пациентов для контроля БА^б. У детей старше 12 лет в качестве стартовой терапии может быть выбрана комбинация ИГК и длительно действующего β_2 -адреномиметика. Как было показано в исследовании GOAL, такой подход способен обеспечить полный контроль БА у большего количества пациентов при меньшей дозе ГК по сравнению с монотерапией ИГК.

Помимо регулярного применения препаратов для контроля БА, пациенту должен быть доступен ингаляционный β_2 -адреномиметик, для купирования симптомов при необходимости, однако частота его применения не должна пре-

вышать 3–4 раз в сутки. Применение симптоматических препаратов более 4 раз в сутки указывает на плохой контроль БА на данной схеме терапии, в таких случаях следует считать, что пациент имеет более тяжёлую степень БА.

Степень 3, среднетяжёлая персистирующая БА

При среднетяжёлой персистирующей БА симптоматика возникает ежедневно в течение длительного времени или ночью, чаще 1 раза в неделю. Диагноз персистирующей БА средней тяжести ставят пациенту с исходным значением ПСВ до приёма ЛС более 60%, но менее 80% от должного или индивидуального лучшего значения и вариабельностью ПСВ от 20 до 30%. Если течение БА не удаётся контролировать низкими дозами ИГК (ступень 2), то такую БА следует расценивать как персистирующую средней степени тяжести. Больные со среднетяжёлой персистирующей БА должны ежедневно принимать противовоспалительные препараты, контролирующие течение заболевания (см. табл. 8, 9). Препаратами выбора у детей старше 5 лет являются ИГК (беклометазон, флутиказон, будесонид) в низких/средних дозах и β_2 -адреномиметики длительного действия, а у детей младше 5 лет – ИГК в средних дозах. Лучше всего в качестве средств усиливающей терапии изучены ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия^в. Кроме того, можно также применять теофиллин медленного высвобождения^в и антилейкотриеновые препараты (монтелукаст, зафирлукаст)^в. Эффективность этих препаратов варьирует у отдельных пациентов, поэтому дополнительную терапию следует выбирать индивидуально.

Помимо регулярного применения препаратов для контроля БА у пациента должен быть ингаляционный β_2 -адреномиметик короткого действия, который он должен использовать при необходимости для купирования симптомов, но не чаще 3–4 раз в сутки.

Если контроля БА достичь не удаётся, что выражается более частыми симптомами, увеличением потребности в бронходилататорах или падением ПСВ, следует начать лечение, соответствующее ступени 4.

Степень 4, тяжёлая персистирующая БА

Терапией первого ряда при тяжёлой персистирующей БА у детей является комбинация ИГК (флутиказон, будесонид) в высоких дозах и ингаляционных длительно действующих β_2 -адреномиметиков (сальметерол, формотерол) (см. табл. 8, 9). С этой целью рекомендованы также препараты комбинированной терапии, так называемые фиксированные комбинации (флутиказон + сальметерол, будесонид + формотерол). Клинические исследования показали, что пациентам с неадекватным контролем симптомов дополни-

тельное назначение β_2 -адреномиметика длительного действия к базисной терапии ИГК даёт больший клинический эффект, чем увеличение дозы ИГК в 2 раза и более^а. Хотя ингаляционные β_2 -адреномиметики длительного действия лучше всего изучены и наиболее предпочтительны в качестве дополнительной терапии, однако можно использовать теофиллин медленного высвобождения^с, антилейкотриеновые препараты^в. В некоторых случаях на 2–4-х ступенях терапии может потребоваться применение короткого курса системных ГК для быстрого достижения контроля заболевания. По материалам Executive Summary of the NAEP Expert Panel Report (2002), рекомендуемая доза пероральных ГК для короткого курса составляет 1–2 мг/кг в сутки (по преднизону) и не должна превышать 60 мг/сут. Длительное лечение пероральными ГК следует начинать в минимально возможных дозах^с, лучше всего в виде однократного приёма утром для сведения к минимуму возможных побочных эффектов. При переводе больных с пероральных ГК на ИГК необходимо наблюдать их на предмет развития симптомов надпочечниковой недостаточности. Как и всегда, необходимо мониторировать реакцию больного на разных схемах лечения и принимать индивидуальные терапевтические решения. Необходимо помнить, что у больных, получающих комбинированную терапию, снижение интенсивности терапии должно начинаться с уменьшения дозы ИГК примерно на 25% каждые 3 мес. После того как доза ГК составит менее 800 мкг будесонида в сутки (для детей младше 12 лет) или эквивалента, следует отменить дополнительную терапию^с. На этапе уменьшения интенсивности терапии рекомендуется наблюдать пациента не реже 1 раза в 3 месяца.

При тяжёлой БА контроль над симптомами достигается далеко не всегда, в таком случае цель лечения заключается в получении наилучших возможных результатов.

В дополнение к базисной терапии используется β_2 -адреномиметик короткого действия по потребности для облегчения симптомов, но желательно не чаще 3–4 раз в сутки.

Ступенчатый подход лечения БА подразумевает увеличение уровня терапии при возрастании степени тяжести заболевания. Если пациент уже получает лечение, классификация тяжести БА должна основываться на имеющихся клинических признаках и **дозах ежедневно принимаемых ЛС** (табл. 10). Например, пациенты с сохраняющимися (несмотря на проведение терапии, соответствующей данной ступени) симптомами лёгкой персистирующей БА должны рассматриваться как имеющие персистирующую БА средней тяжести. То есть при ступенчатом подходе к терапии переход на более высокую ступень показан в том случае, если контроля не удаётся достичь или контроль

Таблица 10. Классификация тяжести БА по объёму ежедневной базисной терапии и реакции на лечение

Симптомы и функция лёгких на текущей терапии	Текущая ступень лечения		
	Степень 1 (интермиттирующая)	Степень 2 (лёгкая персистирующая)	Степень 3 (персистирующая средней степени тяжести)
Степень 1 (интермиттирующая)	Интермиттирующая	Лёгкая персистирующая	Персистирующая средней степени тяжести
Степень 2 (лёгкая персистирующая)	Лёгкая персистирующая	Персистирующая средней степени тяжести	Тяжёлая персистирующая
Степень 3 (персистирующая средней степени тяжести)	Персистирующая средней степени тяжести	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая
Степень 4 (тяжёлая персистирующая)	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая	Тяжёлая персистирующая

теряется на фоне проводимой терапии, причём необходимо быть уверенным, что пациент правильно принимает препараты. Целью лечения является достижение контроля над симптомами болезни с применением наименьшего количества препаратов.

Таким образом, комбинация текущего уровня симптомов и текущей ступени лечения даёт возможность установить тяжесть БА для пациента и назначить соответствующее лечение. После того как контроль над заболеванием установлен и поддерживается в течение не менее 3 мес, следует провести попытку уменьшения объёма терапии и определить минимальное лечение, необходимое для сохранения контроля. Если контроль поддерживается не менее 3 мес, степень тяжести должна быть пересмотрена в соответствии с новым лечением.

Ведение больных с обострением бронхиальной астмы

Алгоритм ведения больных с обострением БА рассмотрен в табл. 11.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

Обучение пациента подразумевает установление партнёрства между ним, его семьёй и медицинским работником. Хорошее взаимопонимание очень важно как основа для дальнейшей хорошей подверженности лечению (комплаентности)⁸ [176–179]. Пациентов необходимо обучить:

- избегать факторов риска;
- правильно принимать ЛС;
- различать ЛС для контроля заболевания и для купирования симптомов обострения;
- мониторингу симптомов заболевания, ПСВ (у детей старше 5 лет);
- распознавать признаки, предполагающие ухудшение БА, и предпринимать соответствующие действия;
- обратиться за медицинской помощью при необходимости.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

Персистирующую БА более эффективно контролировать длительной противовоспалительной терапией, чем лечением только симптомов обострения заболевания.

Существует два подхода для достижения контроля над БА.

- Быстрое достижение контроля путём начала лечения с более высокого уровня (например, короткий курс пероральных ГК и/или применение более высоких доз ИГК в сочетании с β_2 -адреномиметиком длительного действия

в дополнение к терапии, соответствующей степени тяжести БА у пациента).

- Начало лечения со ступени, соответствующей степени тяжести заболевания, с последующим поднятием на ступень вверх при необходимости.

Первый подход более предпочтителен.

Ступень вверх ("step up"): если контроль над заболеванием не достигнут. Улучшение состояния должно наступить в течение месяца (обязательно нужно проверить технику ингаляции ребёнка, комплаентность, исключить факторы риска).

Ступень вниз ("step down"): если контроль над заболеванием сохраняется в течение 3 мес; уменьшение количества ЛС и их дозировки (препаратов базисной терапии примерно на 25%) в соответствии со ступенчатым подходом для достижения минимального объёма лечения, необходимого для сохранения контроля. При комбинированной терапии снижение объёма терапии должно начинаться с ИГК до достижения дозы, эквивалентной 500 мкг по беклометазону, затем может быть рассмотрена возможность отмены второго препарата комбинации.

Терапию необходимо пересматривать каждые 3–6 месяцев (если контроль БА достигнут). Дополнительными и крайне важными компонентами ведения пациентов с БА являются постоянный мониторинг симптомов и ПСВ с ведением дневника самоконтроля и разработка индивидуального плана действий.

Мониторинг симптомов и ПСВ (для детей старше 5 лет, способных выполнять технику пикфлоуметрии) позволяет врачу и пациенту получать более объективную оценку течения заболевания и уровня контроля БА. Индивидуальный план действий, разрабатываемый врачом совместно с пациентом, представляет собой алгоритм действий, которые могут быть выполнены самим пациентом до обращения к врачу, в случае увеличения количества симптомов или значительном падении ПСВ. Эти действия обычно включают (в случае симптоматики лёгкого или среднетяжёлого обострения) удвоение дозы базисного противовоспалительного препарата, начало использования системных ГК, а также рекомендации немедленного обращения за неотложной помощью, если течение заболевания соответствует тяжёлому (среднетяжёлому) обострению.

ПРОГНОЗ

У детей с повторяющимися эпизодами свистящих хрипов на фоне острой вирусной инфекции, не имеющих призна-

Таблица 11. Ведение больных с обострением БА

Оценить тяжесть ПСВ стойко <80% от наилучшего индивидуального или должного показателя (в течение 2 дней подряд) или больше 70%, если нет ответа на введение бронхолитика. Клинические признаки: кашель, одышка, свистящие хрипы, чувство стеснения в грудной клетке, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, западение надключичных ямок		
Начальная терапия: ингаляционный β_2 -адреномиметик быстрого действия до 3 раз за 1 ч		
Хороший эффект Легкое обострение, если ПСВ 80% от должного или наилучшего индивидуального значения. Ответ на β_2 -адреномиметик сохраняется в течение 4 ч: можно продолжать применение β_2 -адреномиметика каждые 3–4 ч в течение 24–48 ч	Неполный эффект Обострение средней тяжести, если ПСВ составляет 60–80% от должного или наилучшего индивидуального значения: добавить пероральный ГК; добавить ингаляционный антихолинергический препарат; продолжать применение β_2 -адреномиметика	Плохой ответ Тяжёлое обострение, если ПСВ < 60% от должного или наилучшего индивидуального значения: добавить пероральный ГК; немедленно повторить введение β_2 -адреномиметика; добавить ингаляционный антихолинергический препарат
Обратиться к врачу за дальнейшими рекомендациями	Немедленно (в этот же день) обратиться к врачу за рекомендациями	Необходима срочная госпитализация в отделение неотложной помощи

ков атопии и atopических заболеваний в семейном анамнезе, симптоматика обычно исчезает в дошкольном возрасте и БА в дальнейшем не развивается, хотя могут сохраняться минимальные изменения функции лёгких и бронхиальная гиперреактивность. При возникновении свистящих хрипов в раннем возрасте (до 2 лет) вероятность того, что симптоматика будет сохраняться и в более позднем возрасте, невелика [180–182]. У детей раннего

возраста с частыми эпизодами свистящих хрипов, БА в семейном анамнезе и проявлениями атопии риск развития БА в возрасте 6 лет значительно увеличивается [183]. Мужской пол является фактором риска для возникновения БА в препубертатном периоде, однако существует большая вероятность того, что БА по достижении взрослого возраста исчезнет. Женский пол является фактором риска персистирования БА во взрослом возрасте.

Список литературы опубликован в издании

Клинические рекомендации. Педиатрия / под ред. А.А. Баранова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 272 с.

Ю.Л. Солдатский

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва

Адъювантная терапия рецидивирующего респираторного папилломатоза в детском возрасте

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ХИРУРГИЧЕСКОМ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. ДЕТАЛЬНО РАССМОТРЕНЫ ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ — ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА И ИНДУКТОРОВ ИНТЕРФЕРОНА, ТЕРАПИЯ ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛОМ, ТИМУСА ЭКСТРАКТОМ («ТАКТИВИНОМ»), ЦИТОСТАТИКАМИ — ПРОСПИДИЯ ХЛОРИДОМ («ПРОСПИДИНОМ»).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ, ДЕТИ, ГОРТАНЬ, РЕКОМБИНАНТНЫЙ ИНТЕРФЕРОН, ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА, ИНДОЛ-3-КАРБИНОЛ, ПРОСПИДИЯ ХЛОРИД.

Контактная информация:

Солдатский Юрий Львович,
доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник Научной группы
НИЦ при кафедре болезней уха, горла и носа
ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 107014, Москва,
ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3.

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) — наиболее распространённая доброкачественная опухоль гортани. Отечественная статистика не располагает достоверными сведениями о распространённости заболевания, однако известно, что в США ежегодно регистрируют приблизительно 2350 новых случаев РРП у детей и 3600 — у взрослых [1]. Несмотря на относительно небольшое количество пациентов, проблема РРП привлекает пристальное внимание исследователей. Это связано с тяжестью патологии (рост папиллом в самом узком участке дыхательных путей приводит к выраженному стенозу гортани, вплоть до асфиксии), потенциально возможной малигнизацией папиллом (у взрослых РРП расценивают как облигатное предраковое состояние), высокой стоимостью лечения (в США стоимость лечения детей, страдающих РРП, составляет 110 млн. \$ в год [1]), а также длительностью заболевания и его клинической непредсказуемостью. Папилломы могут поражать любой участок эпителия дыхательных путей — от полости носа до лёгочной паренхимы, но «излюбленная» локализация папиллом — слизистая оболочка гортани. В связи с этим в клинической практике широко распространён термин «папилломатоз гортани».

Известно, что этиологическим фактором развития папилломатоза является вирус папилломы человека (ВПЧ). В настоящее время из первично-доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек людей и животных выявлено более 100 типов ВПЧ. В подавляющем большинстве случаев в биопсийном материале удалённых папиллом гортани выделяют 6-й и/или 11-й типы ВПЧ; более того, ВПЧ при РРП выявляют не только в слизистой оболочке, поражённой папилломами, но и в клинически неизменённых тканях, то есть предположительно вирус поражает весь эпителий дыхательных путей [2]. Заболевание, вызванное ВПЧ-11, клинически протекает более «агрессивно» по сравнению с РРП, обусловленным ВПЧ-6 [3]. Механизм развития РРП остаётся не ясным. Полагают, что инфицирование ребёнка происходит либо во время прохождения через родовые пути матери, инфицированной ВПЧ, либо трансплацентарно, так как известны случаи папилломатоза гортани у детей, рождённых путём кесарева сечения. Однако к клинической манифестации заболевания приводят какие-то дополнительные причины, возможно — врождённые или приобретённые иммунодефицитные состояния, травмы слизистой оболочки, изменения гормонального статуса и др.

В основе клинической симптоматики РРП лежит нарушение двух основных функций гортани — дыхательной и фонаторной. Временной интервал между

Yu.L. Soldatsky

Sechenov Moscow medical academy, Moscow

Adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis in childhood

THE ARTICLE OUTLINES ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL COURSE, DIAGNOSTIC, THERAPEUTIC AND SURGICAL TREATMENT OF RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS (RRP) IN CHILDHOOD. BASIC ISSUES OF ADJUVANT THERAPY INCLUDING RECOMBINANT INTERFERONS INTERFERON INDUCERS, INDOL-3-CARBINOL, THYMIC EXTRACTS (TACTIVIN) AND CYTOSTATIC AGENTS (PROSPIDINE) ARE SCRUTINIZED IN DETAIL.

KEY WORDS: RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS, CHILDREN, LARYNX, RECOMBINANT INTERFERON, INTERFERON INDUCERS, INDOL-3-CARBINOL, PROSPIDINE.

появлением симптомов папилломатоза и его диагностикой различен и зависит как от скорости роста папиллом, так и от возраста ребёнка и опыта врачей. Первый симптом — постепенно прогрессирующая охриплость голоса. Охриплость нередко возникает после перенесённой респираторной инфекции, когда этот симптом ошибочно, без эндоскопического осмотра гортани, принимают за проявление острого ларингита. Больным назначают различные физиотерапевтические процедуры, которые могут способствовать бурному росту папиллом. Затруднение дыхания, так же как и охриплость, постепенно прогрессирует; в начале заболевания стеноз гортани проявляется лишь при физической нагрузке или беспокойстве ребёнка, затем появляется и в покое. При физикальном осмотре, наряду с охриплостью, отмечают инспираторный или двухфазный стрidor и симптомы дыхательной недостаточности. РПП может развиваться в любом возрасте, однако более чем у 75% больных симптомы возникают до 5 лет, а пик заболеваемости приходится на детей 1-го (22,8%) и 2-го (23,6%) годов жизни [4].

«Золотой стандарт» диагностики — эндоскопическое исследование дыхательных путей и, особенно, прямая микроларингоскопия под наркозом, позволяющие дифференцировать РПП от других заболеваний у детей любого возраста с последующей гистологической верификацией диагноза. При эндоскопии папилломы бледно-розового цвета, иногда с сероватым оттенком с типичной неровной мелкозернистой или мелкодольчатой поверхностью, напоминающей туговую ягоду, кисть винограда или петушиный гребень. Обычно папилломы имеют широкое основание, однако, в ряде случаев, растут конгломератом «на ножке»; в последнем случае возможно их баллотирование, вызывающее пароксизмы кашля. Наиболее частая первичная локализация папиллом — область комиссуры и передней трети голосовых складок (рис. 1). В дальнейшем папилломы могут распространяться на все отделы гортани. Распространению папиллом в нижележащие отделы дыхательных путей могут способствовать высокая активность процесса (обуславливающая необходимость частых, иногда с интервалом в 2–4 нед, хирургических вмешательств), большая продолжительность заболевания; однако основная причина папилломатоза трахеи, а иногда бронхов и лёгких — трахеотомия, произведённая у ребёнка с папилломатозом гортани [5].

Рис. 1. Эндофотография гортани ребёнка 5 лет во время прямой микроларингоскопии. Рост папиллом в области передней комиссуры и обеих голосовых складок. Просвет гортани сужен более чем на $\frac{1}{2}$



В клинической практике, в зависимости от распространённости процесса, РПП подразделяют на локализованный, распространённый и обтурирующий. Такая классификация в достаточной степени условна и может лишь свидетельствовать о тяжести состояния пациента и срочности оперативного вмешательства. У многих больных по мере роста папиллом в гортани папилломатоз из локализованного может переходить в распространённый, а затем и в обтурирующий и наоборот. Более того, даже при клинико-эндоскопической ремиссии папилломатоза в течение 2 лет и более следует избегать термина «выздоровление», так как описаны многочисленные случаи рецидивов заболевания через 10–15 лет после клинико-эндоскопической ремиссии.

Основной метод устранения папиллом — эндоларингеальная хирургия с использованием микроинструментов и/или хирургических лазеров под наркозом. У большинства больных необходимы повторные оперативные вмешательства; в наиболее тяжёлых случаях количество операций за весь период лечения достигает 100 и более. Стойкой ремиссии папилломатоза при использовании только хирургического лечения удаётся достичь менее чем у трети пациентов [4]. В связи с этим на практике широко применяют комбинированный метод лечения, включающий, наряду с хирургическим лечением, различные методы противорецидивной терапии.

Многие упоминающиеся в литературе терапевтические методы, направленные на уменьшение частоты рецидивов заболевания, оказались недостаточно эффективными. Поэтому в настоящее время они представляют лишь исторический интерес. В частности, для лечения РПП применяли глюкокортикоиды, подофиллотоксин, аутовакцины, лимфокины, антибиотики, ретиноловую кислоту и т.д. В настоящее время для противорецидивной лекарственной терапии используют интерфероны (ИФН) и их индукторы, иммунокорректоры, препараты индол-3-карбинола, другие цитостатики.

Интерферонотерапия в настоящее время — общепринятый метод лечения РПП. ИФН — группа биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты. Известно более 20 ИФН, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющих три вида — α , β , γ . ИФН — биологические модификаторы иммунной реакции. Способностью вырабатывать ИФН в той или иной степени обладают все клетки организма, но наиболее активными продуцентами ИФН являются иммунокомпетентные клетки. При стимуляции клеток индуктором происходит активация генов, кодирующих белки ИФН, и образование этих белков. ИФН секретируются во внеклеточную жидкость и через рецепторы воздействуют на другие клетки, активируя процесс синтеза белков, повышающих резистентность клетки к чужеродному агенту. Возможен перенос этих белков на соседние клетки, не контактирующие ни с индуктором, ни с самим ИФН [6].

ИФН обуславливают разнообразные эффекты, проявляющиеся как на клеточном, так и на системном уровне, в том числе противовирусный, противоопухолевый, иммуномодулирующий, радиопротективный. Несмотря на то, что ИФН не оказывают прямого действия на вирус, они способны воздействовать на основные звенья этиологии и патогенеза РПП, повышая противовирусную резистентность клеток и индуцируя синтез ингибиторов и ферментов, препятствующих репродукции вирусов и контролирующих пролиферацию клеток [7].

Существующие препараты можно классифицировать по типу входящего в них ИФН [α , β , γ , комбинированные (состоящие из разных типов ИФН), комплексные (ИФН в сочетании с другими лекарственными средствами)] и по

способу получения (природные — лейкоцитарные; лимфо-бластные и др., рекомбинантные — полученные путём ген-ной инженерии). Натуральные ИФН получают, стимулируя определённые типы клеток (лейкоциты, лимфоциты и др.), рекомбинантные — путём внедрения гена, кодирующего ИФН, в плазмиды прокариотических клеток, таких, как *E. coli*, *Pseudomonas spp.* Натуральные препараты представляют собой сложный комплекс различных классов ИФН и цитокинов, что определяет особенности их биологического действия — преимущественно иммуномодулирующий эффект. Активное начало рекомбинантных препаратов соответствует одному типу ИФН, у них преобладают противовирусные и противоопухолевые эффекты [6]. В настоящее время применяют преимущественно рекомбинантные инъекционные формы ИФН, в частности препараты интерферона альфа-2а и альфа-2b.

Терапия ИФН показана при распространённой или обтурирующей форме РПП с коротким (до 3 мес) межрецидивным периодом и/или при распространении папиллом на нижние дыхательные пути. Противопоказания — аллергические, сердечно-сосудистые заболевания, тяжёлая патология печени и почек, недостаточность красного костного мозга, эпилепсия и другие заболевания ЦНС, повышенная чувствительность к ИФН и составным компонентам препарата, а также изменения лабораторных показателей в процессе лечения: лейкопения менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$, концентрация билирубина более $20,5 \text{ мкмоль/л}$, креатинина — более 170 мкмоль/л . Перед назначением препарата целесообразно изучение исходного интерферонов статуса ребёнка. Лечение начинают после удаления папиллом. Наш опыт применения препаратов ИФН показывает, что курсовой метод лечения (введение препарата ежедневно в течение 1 мес с повторными курсами с интервалом 3 мес) недостаточно эффективен. Поэтому мы используем длительный непрерывный метод лечения: препарат вводят 3 раза в неделю в течение 1 года и более, причём продолжительность лечения зависит от клинического эффекта в каждом конкретном случае (терапию завершают через 6 мес после прекращения роста папиллом).

Интерферон альфа-2а вводят внутримышечно в дозе $100\,000\text{--}150\,000 \text{ МЕ/кг}$ (но не более $3\,000\,000 \text{ МЕ}$) на одну инъекцию. Наиболее частые побочные эффекты инъекционных форм препаратов ИФН — гриппоподобный синдром и непродолжительная пирогенная реакция (от субфебрильной лихорадки до 39°C и выше), проявляющиеся обычно после первых 1–10 инъекций спустя несколько часов после введения препарата. В связи с этим целесообразно делать инъекции вечером, чтобы пик подъёма температуры тела приходился на период сна. Кроме того, при выраженной температурной реакции возможно использование жаропонижающих средств. У детей младшего возраста (до 3–5 лет) и их родителей длительное использование инъекционных форм ИФН часто вызывает негативную реакцию. В связи с этим в младшей возрастной группе целесообразно использовать препараты интерферон альфа-2b в форме ректальных свечей: в первые 10 дней — по 1 свече ($150\,000 \text{ МЕ}$ для детей до 3 лет, $500\,000 \text{ МЕ}$ для детей 3–5 и $1\,000\,000 \text{ МЕ}$ для детей 5 лет и старше) 2 раза в день, затем — по 1 свече 3 раза в неделю. Побочные эффекты при такой схеме терапии мы не наблюдали. При недостаточной эффективности интерферона альфа-2b в форме ректальных свечей в течение 1–2 лет необходимо использование препаратов для инъекционного введения.

Необходимо учитывать, что при длительном применении рекомбинантных ИФН в крови у пациентов появляются антиинтерфероновые антитела, в ряде случаев существенно снижающие эффективность ИФН при лечении

РПП. Выделяют два типа антител к ИФН: связывающие (САТ) и нейтрализующие (НАТ). САТ обычно появляются первыми и относятся к IgM. Считают, они не направлены против участка молекулы ИФН, определяющего биологическую активность препарата [8]. Наличие в крови САТ не оказывает существенного влияния на эффективность терапии ИФН больных РПП [9–11]. НАТ относятся к IgG и направлены против участков молекулы ИФН, связанных с биологическими функциями ИФН, снижая противовирусную и антипролиферативную активность препаратов [12]. Проведённые нами исследования [13] показали, что эффективность терапии ИФН детей с РПП коррелирует с титром НАТ в сыворотке крови. Среди пациентов с высоким (7–10 условных единиц) титром НАТ терапия ИФН была эффективна только в 25% наблюдений, тогда как среди больных с низким (0–2 условных единиц) титром НАТ положительный эффект был отмечен в 66,7% случаев. В связи с этим для определения индивидуальной чувствительности пациента к используемому препарату рекомбинантного ИФН перед началом лечения и каждые 6–12 мес целесообразно определять степень нейтрализующей активности антител к ИФН.

По данным нашей клиники, стойкая ремиссия при применении ИФН отмечена у 74% больных (при этом срок наблюдения, когда можно констатировать эффективность лечения, составляет 2–3 года с момента начала терапии ИФН [14]). Отмечена более высокая эффективность терапии РПП в детском возрасте по сравнению с взрослыми [15].

Выраженный дефицит эндогенного ИФН, выявляемый у больных РПП, высокая частота побочных эффектов при использовании рекомбинантных ИФН, дороговизна лечения этими препаратами позволяют рекомендовать для терапии РПП индукторы эндогенного интерферона, в частности — отечественный препарат метилглукамина акридонатацетат («Циклоферон»). Метилглукамина акридонатацетат — синтетический низкомолекулярный индуктор ИФН, относящийся к гетероароматическим соединениям, к классу акридинов (основное действующее вещество — акридинуксусная кислота). Препарат обладает широким спектром биологической активности за счёт своего противовирусного, иммуномодулирующего, противовоспалительного эффектов. Основные клетки-продуценты ИФН после введения препарата — макрофаги, Т и В лимфоциты. Препарат индуцирует высокие титры ИФН в органах и тканях, содержащих лимфоидные элементы, активирует Т лимфоциты и NK-клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т хелперов и Т супрессоров, подавляет аутоиммунные реакции. При динамическом исследовании интерферонов статуса у детей с РПП перед началом, во время и после окончания терапии отмечено увеличение показателей от 2 до 8 раз по отношению к исходному уровню; в том числе у 93,3% больных происходило увеличение продукции лейкоцитами периферической крови ИФН- α и у 91,1% — ИФН- γ [16]. Метилглукамина акридонатацетат вводят внутримышечно по 3–5 мг/кг в сут; первые 2 инъекции ежедневно, затем на 4-, 6-, 8-, 11-, 14-, 17-, 20- и 23-е сутки. В случае тяжёлого течения заболевания или при использовании препарата в качестве противорецидивной монотерапии целесообразно основной курс лечения дополнить поддерживающим: препарат вводят в той же дозе 1 раз в 10 дней в течение 3–6 мес [17]. В последние годы получены новые данные о патогенезе заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, и о роли ИФН в развитии индуцированной вирусом клеточной пролиферации. Установлено, что ключевые факторы развития пролиферативных процессов — онкобелки Е6 и Е7, кодируемые геном ВПЧ [18]. Постоянный синтез белков необходим для поддержания опухолевого фенотипа инфицированных

клеток, ингибирование этих белков приводит к регрессии заболевания. Оказалось, что резистентность инфицированных ВПЧ клеток напрямую зависит от уровня синтеза онкобелка E7. Белок E7 нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность ИФН- $\alpha 2$ за счёт того, что он способен избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых ИФН. Кроме того, белок E7 инактивирует фактор регуляции активности интерферона (IRF), который внутриклеточно «включает» транскрипцию генов, кодирующих синтез противовирусных белков.

Известно, что РПП, как и другие заболевания, ассоциированные с ВПЧ (например, рак шейки матки), относится к гормонально зависимым опухолям. В организме под воздействием цитохрома P450 эстрадиол метаболизируется в 16 α -гидроксиэстрон или в 2-гидроксиэстрон. Взаимодействие эпителиальной клетки, инфицированной ВПЧ, с 16 α -гидроксиэстроном обеспечивает пролонгированный эффект действия гормона, при котором происходит активный синтез онкобелков E7, то есть это способствует бурному росту папиллом. Другой метаболит эстрадиола — 2-гидроксиэстрон, — наоборот, обладает антипролиферативным эффектом. Концентрация метаболитов эстрадиола коррелирует между собой: при увеличении уровня 16 α -гидроксиэстрона уменьшается концентрация 2-гидроксиэстрола и наоборот. Блокировать конверсию эстрадиола в 16 α -гидроксиэстрон, тем самым снижая уровень синтеза онкобелка E7, способны препараты индол-3-карбинола (ИЗК). Кроме того, ИЗК индуцирует избирательный апоптоз эпителиальных клеток, инфицированных ВПЧ [19].

ИЗК — пищевой индол, в большом количестве присутствующий в растениях семейства крестоцветных (во всех видах капусты — белокачанной, брокколи, цветной, кольраби и др.). Начиная с конца 1990-х годов, препараты ИЗК широко применяют для противорецидивной терапии РПП в США [20]. В России ИЗК выпускают под торговой маркой «Индинол». В 1 капсуле «Индинола» содержится 100 мг высокоочищенного ИЗК. Препарат показан при любой форме РПП — локализованной, распространённой или обтурирующей, его можно применять как в качестве монотерапии РПП, так и в сочетании с другими методами адъювантного лечения. Препарат назначают после очередного удаления папиллом. Дозы зависят от массы тела ребёнка: до 30 кг — 100 мг/сут, до 50 кг — 200 мг/сут, свыше 50 кг — 300 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 400 мг/сут. Препарат вводят в 1–4 приёма во время еды. Продолжительность терапии составляет не менее 12 нед, при необходимости курс лечения можно продлить. По нашим данным, положительный эффект при применении ИЗК (отсутствие рецидива в течение 2 лет наблюдения или увеличение продолжительности межрецидивного периода) наблюдают у 65% больных. К несомненным достоинствам препарата относится удобство применения, не вызывающее негативного отношения ребёнка, отсутствие побочных эффектов и противопоказаний (единственные противопоказания к назначению препарата — беременность и лактация).

С учётом наличия у детей с РПП выраженных изменений иммунитета, особенно Т системы [21, 22], в клинической практике нашли применение иммунокорректирующие препараты, в частности тимуса экстракт («Тактивин»), оказывающий влияние на Т и, опосредованно, на В лимфоциты. Препарат восстанавливает нарушенную иммунологическую реактивность при первичных и вторичных иммунодефицитных состояниях. В отличие от других известных препаратов аналогичного действия, тимуса экстракт оказывает влияние только на патологически изменённую иммунную систему. При этом в случаях недостаточной продукции эндогенного ИФН препарат усиливает синтез последнего.

Мы применяем следующую схему иммунокорректирующей терапии тимуса экстрактом у детей с РПП. Курс лечения начинают после эндоларингеального удаления папиллом. Препарат вводят подкожно в дозе 1–2 мг/кг 1 раз в сутки ежедневно в течение 10 дней, затем 1 раз в 10 дней в течение 3 мес. Время введения препарата — с 18.00 до 20.00 часов — связано с суточным ритмом колебаний активности тимуса, «пик» которого достигается в указанное время. При необходимости курс лечения повторяют через 6–12 мес. Осложнений и побочных эффектов при введении препарата мы не наблюдали. По нашим данным, положительный эффект зафиксирован у 55% пациентов.

Химиотерапию РПП применяют достаточно давно. В то же время создание высокой концентрации противоопухолевого препарата избирательно в ткани опухоли при папилломатозе гортани представляет значительные сложности. При внутримышечном или внутривенном введении препаратов, ингаляциях и транскутанном электро- и фонофорезе в папилломы попадает незначительная часть лекарственного препарата. Методика эндоларингеального и эндотрахеального фонофореза позволяет создать максимальную концентрацию препарата непосредственно в очаге поражения.

Для лечения больных с РПП применяют различные противоопухолевые препараты — блеомицин, винкристин, но с учётом степени угнетающего действия на папилломы предпочтение следует отдать отечественному препарату проспидия хлориду («Проспидин»). Это противоопухолевый препарат из группы алкилирующих соединений. Проспидия хлорид легко растворим в воде, гигроскопичен — в связи с чем для фонофореза используют мазевую форму препарата. Доступна 30% мазь проспидия хлорида; кроме того, при необходимости её изготавливают *ex tempore* на основе безводного ланолина. При гистологическом исследовании папиллом в процессе терапии проспидия хлоридом выявлены дистрофические изменения и угнетение пролиферативной активности новообразования [23]. Проведение эндоларингеального фонофореза возможно только под общим обезболиванием под контролем прямой опорной ларингоскопии. Эндотрахеальный фонофорез обычно проводят у пациентов с «хронической» трахеостомой под местной анестезией. Данный метод лечения показан при распространённом росте папиллом, его проводят через 3–4 дня после хирургического удаления опухоли на остатке папиллом или на те участки, где они ранее располагались. Курс фонофореза включает 6–8 процедур, проводимых с интервалом в 3–4 дня. Также возможно смазывание слизистой оболочки гортани и, особенно, трахеи (при наличии трахеостомы — под местной анестезией) мазью с проспидия хлоридом. Существенный недостаток эндоларингеального и эндотрахеального фонофореза — необходимость повторных наркозов. Поэтому наибольшее распространение получил метод ингаляционного введения проспидия хлорида. Непосредственно перед ингаляцией 1 флакон лиофилизированного порошка для инъекций (0,1 г проспидия хлорида) разводят в 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Ингаляции проводят ежедневно, курс лечения — 30 процедур, за одну процедуру используют весь приготовленный раствор. При необходимости курс лечения можно повторить, но не ранее чем через 6 мес. По нашим данным, эффективность терапии проспидия хлоридом составляет 60%.

Большое количество методов противорецидивного лечения косвенно свидетельствует о том, что патогенетически обоснованная терапия пока ещё не разработана. Более того, у достаточно большого количества больных стойкой ремиссии РПП достичь не удаётся, несмотря на предпринимаемые в течение многих лет попытки. В связи с этим на первый план выходит проблема профилактики инфици-

рования ребёнка ВПЧ. Перспективный метод профилактики папилломатоза — вакцинация. Известно, что приблизительно 20% взрослого населения инфицировано ВПЧ-16, который ассоциируется с раком шейки матки в 50% случаях и в 25% — с цервикальной неоплазией [24]. Опубликованы первые обнадеживающие результаты вакцинации женщин: частота инфицирования ВПЧ-16 среди вакцинированных составила 0%, тогда как в контрольной группе получавших плацебо — 3,8% [25]. Разрабатывают вакцины против ВПЧ 6-го и 11-го типа, хотя эта задача ещё далека от своего решения.

В заключение следует отметить, что, несмотря на интенсивные исследования, проблема РРП остаётся неразрешенной. Клиническое течение заболевания по-прежнему непредсказуемо. Установлено, что этиологическим фактором развития опухоли является ВПЧ, преимущественно 6-го и 11-го типа; однако механизм инфицирования и, особенно, причины манифестного течения заболевания остаются неясными. Возможно, развитию папилломатоза способствуют различные врожденные или приобретенные иммунодефицитные состояния, характер и выраженность которых, по-видимому, обуславливают клиническую вариабельность заболевания и наличие осложне-

ний. По мере компенсации дефекта иммунной системы ребёнка может наступать устойчивая ремиссия папилломатоза, однако и при «благоприятном» течении заболевания сохраняется длительное, возможно, пожизненное персистирование вируса, что может в будущем обуславливать рецидивы опухоли под воздействием каких-либо провоцирующих факторов.

Основным методом устранения дыхательного стеноза, вызванного ростом папиллом в гортани, остаётся эндоларингеальная хирургия, в первую очередь при помощи микроинструментов и различных типов хирургических лазеров. Однако изолированное хирургическое лечение в большинстве случаев не предупреждает рецидивы опухоли. В связи с этим интенсивно разрабатывают различные методы адъювантной терапии, направленной как на устранение дефектов иммунной системы, так и на снижение скорости репликации ВПЧ. В настоящее время для достижения стойкой ремиссии опухоли в большинстве случаев применяют различные методы противорецидивной терапии — как изолированно, так и в разнообразных сочетаниях. Однако универсальный метод противорецидивной терапии пока не разработан; возможно, когда-либо эту проблему решит вакцинация.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Derkay C.S. Task force in recurrent respiratory papillomatosis. A preliminary report // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — V. 121. — № 12. — P. 1386–1391.
2. Abramson A.L., Steinberg B.M., Winkler B. Laryngeal papillomatosis: Clinical, histopathologic and molecular studies // Laryngoscope. — 1987. — V. 97. — № 6. — P. 678–685.
3. Овчинников Ю.М., Киселев В.И., Солдатский Ю.Л. и др. Распространённость типов вируса папилломы человека и их влияние на течение заболевания у детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом // Вестник оторинолар. — 2004. — № 3. — С. 29–33.
4. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Щепин Н.В. и др. Исходы ювенильного респираторного папилломатоза // Российская оториноларингология. — 2004. — № 4 (11). — С. 70–73.
5. Soldatski I.L., Onufrieva E.K., Steklov A.M., Schepin N.V. Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children // Laryngoscope. — 2005. — V. 115. — № 10. — P. 1848–1854.
6. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. — Смоленск: СГМА, Русич-Принт, 1997. — 240 с.
7. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 240 с.
8. Antonelli G. In vivo development of antibody to interferons: an update to 1996 // J. Interferon Cytokine Res. — 1997. — V. 17, Suppl. 1. — P. 39–46.
9. Кольцов В.Д., Онуфриева Е.К., Чирешкин Д.Г. и др. Антитела к альфа-2а интерферону у детей с ювенильным респираторным папилломатозом // Вестник оторинолар. — 1995. — № 6. — С. 24–26.
10. Кольцов В.Д., Чирешкин Д.Г., Онуфриева Е.К. и др. Оценка образования антител к интерферону у больных ювенильным респираторным папилломатозом при интерферонотерапии // Вестник оторинолар. — 1996. — № 4. — С. 25–27.
11. Кольцов В.Д., Онуфриева Е.К., Нурмухаметов Р.Х. и др. Влияние антител к α_2 - и γ -интерферонам на течение ювенильного респираторного папилломатоза у детей, получающих лечение препаратами α_2 -интерферона // Вестник оторинолар. — 1997. — № 4. — С. 32–33.
12. Prummer O., Streichan U., Porzolt F. Treatment-induced interferon (IFN)- α antibodies: Differential neutralisation of the antiviral and antiproliferative IFN- α activity in vitro // J. Interferon Res. — 1991. — V. 11. — P. 265.
13. Нурмухаметов Р.Х., Онуфриева Е.К., Солдатский Ю.Л. и др. Оценка образования антител к интерферону и их влияние на эффективность интерферонотерапии у детей с ювенильным респираторным папилломатозом // Вестник оторинолар. — 2000. — № 4. — С. 22–25.
14. Нурмухаметов Р.Х. Применение препаратов интерферона при ювенильном респираторном папилломатозе. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 22 с.
15. Avidano M.A., Singleton G.T. Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — V. 112. — № 2. — P. 197–202.
16. Сидоренко С.И. Препараты интерферона и его индукторы в комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза. Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. — М., 2001. — 21 с.
17. Каримова Ф.С., Иванченко Г.Ф., Григорян С.С. Лечение папилломатоза гортани индукторами интерферона // Вестник оторинолар. — 2000. — № 5. — С. 54–57.
18. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. — М.: Димитрейд график групп, 2005. — 348 с.
19. Киселев В.И., Киселев О.И., Северин Е.С. Исследование специфической активности индол-3-карбинола в отношении клеток, инфицированных вирусом папилломы человека // Вопросы биол., медицин. и фармацевт. химии. — 2003. — № 4. — С. 28–32.
20. Auborn K.J. Therapy for recurrent respiratory papillomatosis // Antivir. Ther. — 2002. — V. 7, № 1. — P. 1–9.
21. Гаращенко Т.И., Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Исследование иммунологических показателей у детей с папилломатозом гортани и возможные пути иммунокоррекции // Вестник оторинолар. — 1996. — № 4. — С. 15–18.
22. Савенко И.В. Клинико-иммунологическая характеристика детей с папилломатозом гортани: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — СПб., 1994. — 24 с.
23. Чирешкин Д.Г. Хроническая обструкция гортанной части глотки, гортани и трахеи у детей. Этиология, клиника и методы устранения. — М.: Рипид-Принт, 1994. — 144 с.
24. Kulasingam S.L., Hughes J.P., Kiviat N.B. et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral // JAMA. — 2002. — V. 288, № 14. — P. 1749–1757.
25. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M., et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine // N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 347, № 21. — P. 1645–1651.

Междисциплинарный консенсус по топическим бактериальным лизатам

11 ФЕВРАЛЯ 2006 Г. МЕЖДУНАРОДНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ СОЛВЕЙ ФАРМА В РАМКАХ ПРОГРАММЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО КОНСЕНСУСА ПО ТОПИЧЕСКИМ ЛИЗАТАМ СОБРАЛА В ПОДМОСКОВНОМ НАХАБИНО СПЕЦИАЛИСТОВ ИЗ РОССИИ, БЕЛАРУСИ И МОЛДОВЫ, ВЕДУЩИХ ЭКСПЕРТОВ В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ МЕДИЦИНЫ: ПЕДИАТРОВ, ПУЛЬМОНОЛОГОВ, ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГОВ, ИММУНОЛОГОВ-АЛЛЕРГОЛОГОВ, ИНФЕКЦИОНИСТОВ.

Председательствовали на Междисциплинарном консенсусе ведущие специалисты различных направлений здравоохранения:

Баранов Александр Александрович, академик РАМН, профессор, главный педиатр Минздравсоцразвития РФ; директор ГУ НЦЗД РАМН, председатель Исполкома Союза педиатров России.

Учайкин Василий Федорович, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой детских инфекций с курсом вакцинопрофилактики РГМУ;

Караулов Александр Викторович, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ММА им. И.М. Сеченова;

Богомильский Михаил Рафаилович, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой детской оториноларингологии РГМУ;

Намазова Лейла Сеймуровна, профессор, д.м.н., ГУ НЦЗД РАМН, главный врач КДЦ, заведующая кафедрой аллергологии и клинической иммунологии ФППО педиатров ММА им. И.М. Сеченова.

Научная программа была очень насыщенной, опыт применения топических лизатов представили в своих докладах: «Топические бактериальные лизаты в патологии респираторного тракта. Что? Где? Когда?» Гаращенко Т.И., д.м.н., профессор, главный детский отоларинголог г. Москвы, РГМУ;

«Обоснование применения топической бактериальной иммунокоррекции в пульмонологии» Шмелев Е.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН;

«Топические лизаты: опыт применения в оториноларингологии» Лопатин А.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой отоларингологии ММА им. И.М. Сеченова;

«Научно-практические аспекты применения препарата Имудон в стоматологической практике» Рабинович И.М., д.м.н., профессор, ЦНИИС;

«Возможности применения топических лизатов в детской фтизиатрии и общей педиатрии» Аксенова В.А., д.м.н., профессор, руководитель детско-подросткового отделения НИИ фтизиопульмонологии;

«Нужны ли бактериальные лизаты в педиатрии?» Намазова Л.С., д.м.н., профессор, НЦЗД РАМН.

После плодотворной дискуссии всеми участниками, докладчиками и председателями был подготовлен и принят согласительный документ — консенсусное решение о целесообразности и необходимости использования топических лизатов в широкой клинической практике.

Рациональное использование различных иммуномодуляторов для восстановления функций иммунной системы — одна из важнейших задач современной медицины. Общеизвестно, что иммуномодуляторы применяют врачи различных специальностей. Поэтому для каждой группы препаратов должны существовать четкие показания к их при-

менению, основанные как на знании механизмов их действия, так и на результатах исследований.

Топические бактериальные лизаты применяют в педиатрии, стоматологии, оториноларингологии, фтизиатрии и пульмонологии, их широко назначают терапевты и врачи общей практики. В основе эффективности топических лизатов лежит их иммуностропная активность, основанная на модуляции ряда ключевых параметров врожденного и адаптивного иммунитета. Поэтому топические бактериальные лизаты всегда находились и продолжают находиться в фокусе внимания ведущих иммунологов мира, а механизмы их действия постоянно уточняются по мере стремительного развития иммунологии.

Междисциплинарный подход к выработке консенсуса по топическим бактериальным лизатам поможет обобщить опыт их длительного применения, выработать единые критерии оценки их действия и создать дальнейшие предпосылки для их применения в различных областях клинической медицины.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Топические бактериальные лизаты предназначены для профилактики и лечения респираторных болезней, воспалительных заболеваний ЛОР-органов и патологии полости рта. Как известно, респираторные заболевания остаются самой распространенной патологией человека, их прирост отмечен во многих странах мира вне зависимости от климатогеографической зоны и уровня социально-экономического развития страны. По данным ВОЗ, ежегодно респираторными инфекциями болеет каждый третий житель планеты. Они относятся к одним из самых социально значимых заболеваний человека, их ежегодный рост приводит к существенным экономическим потерям государства. Большое количество (более 200) возбудителей респираторных болезней оставляет мало надежды на создание специфических методов иммунопрофилактики, а повсеместное применение антибактериальной и противовоспалительной терапии не только не контролирует частоту этой патологии, а напротив, приводит к формированию хронических форм, увеличивает количество резистентных возбудителей. Проблема профилактики респираторных инфекций может быть успешно решена при внедрении международных консенсусов и практических рекомендаций ведения этих больных.

Почему среди множества иммуномодуляторов, рекомендованных и применяемых на практике, отдают предпочтение бактериальным лизатам?

Дело в том, что в этиологической структуре ОРИ и, особенно, осложнений со стороны носоглотки, верхних и нижних дыхательных путей, ведущее значение имеют стафилококки, стрептококки, пневмококки, моракселлы и многие другие микроорганизмы, лизаты которых и входят в состав препаратов «ИРС 19» и «Имудон»). Следо-

вательно, в ходе лечения формируется не только высокий уровень резистентности слизистых оболочек, но и специфическая защита за счёт стимуляции факторов иммунитета, определяющих наиболее эффективную селективную специфическую защиту. Формируя высокий уровень специфического иммунитета, мы осуществляем профилактику бактериальных осложнений.

Топические бактериальные лизаты являются иммуномодуляторами, представленными в мировой фармакопее с 80-х годов XX века. Их применяют в 35 странах европейского и американского континентов. Только в Европе более 90 млн пациентов принимали за эти годы топические бактериальные лизаты «ИРС 19» и «Имудон».

Доказана клиническая эффективность «Имудона» в лечении и профилактике воспалительных и инфекционных поражений полости рта и глотки. Состав препарата соответствует возбудителям, наиболее часто вызывающим воспалительные процессы в ротоглотке, а форма выпуска препарата в виде таблеток для рассасывания наилучшим образом удовлетворяет требованиям, предъявляемым к препаратам для местного воздействия при данной патологии. Препарат «Имудон» хорошо сочетается с лекарственными средствами других групп, его можно применять уже с 3 лет. Исследования, проведённые методами доказательной медицины, показали эффективность «Имудона» в профилактике гингивитов, изъязвлений, возникающих при использовании зубных протезов, в лечении пародонтопатий, тонзиллитов и фарингитов. Одним из поразительных свойств препарата является его способность снижать риск развития осложнений при применении в пред- и послеоперационный периоды при удалении зубов, миндалин и остеотомиях.

«ИРС 19», содержащий лизаты основных возбудителей болезней верхних дыхательных путей, обеспечивает достоверный устойчивый эффект при лечении и профилактике ринитов, синуситов, отитов, ларингитов, трахеитов и бронхитов. Препарат выпускают в виде спрея для интраназального введения, он хорошо сочетается с топическими и системными антибиотиками и глюкокортикоидами, противовоспалительными, противотуберкулёзными препаратами и противогриппозной вакциной. Эффективен для профилактики, лечения и реабилитации пациентов с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, его можно использовать повторными курсами в течение ряда лет у детей и взрослых. К наиболее интересным особенностям препарата следует отнести его клиническую эффективность при профилактическом применении для снижения частоты обострений хронических инфекций у пациентов с бронхиальной астмой и другими аллергическими заболеваниями, снижение антибактериальной нагрузки и противовоспалительное действие.

Особую актуальность приобретает применение «ИРС 19» у детей из групп риска по заболеванию туберкулёзом, с латентной туберкулезной инфекцией, способствуя повышению общей сопротивляемости к инфекциям. За счёт нормализации соматического и функционального статуса снижается чувствительность к туберкулину.

Благодаря серии клинических исследований по применению бактериальных лизатов в терапии респираторных инфекций, в том числе и в России, созданы возможности для изменения стратегии борьбы с респираторными инфекциями, особенно воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, на лечение которых приходится значительная доля материальных затрат здравоохранения. Применение топических бактериальных лизатов позво-

лит снизить те колоссальные потери, которые несёт государство и общество от респираторных инфекций и их осложнений. Только один случай ОРВИ приносит экономический ущерб в 3000 рублей (данные Государственного доклада Г.Г. Онищенко за 2004 год). Многочисленные исследования показывают возможность многократного сокращения частоты респираторных инфекций при применении топических бактериальных лизатов, снижения потребности в антибактериальных препаратах. Включение «ИРС 19» в схемы лечения, например, острого синусита, приводит к сокращению продолжительности заболевания в среднем на 3,8 дня. Экономический эффект при включении «ИРС 19» в схемы лечения обострения хронического бронхита и бронхиальной астмы за счёт уменьшения дней нетрудоспособности составляет в среднем более 500 рублей на больного. Тем самым можно достичь уменьшения затрат как непосредственно на медикаментозное лечение, так и, с учётом не прямой экономии (предупреждение производственных потерь), значительного экономического эффекта. Кроме того, принимая во внимание, что респираторные инфекции вызывают снижение качества жизни у всех болеющих, уменьшают работоспособность взрослых и успеваемость детей, следует ожидать и значительный социальный эффект от применения такой иммунотерапии. Респираторные инфекции относятся к инфекционным заболеваниям, возникновение, течение и исход которых можно контролировать применением топических бактериальных лизатов.

Локальная иммунотерапия безопасна и эффективна на всех этапах ведения больных — от её дебюта до этапа восстановительного лечения, она обладает значительным профилактическим действием, предотвращая возможные осложнения и улучшая качество жизни. Её применение усиливает эффективность профилактики, комплексного лечения и реабилитации пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Топические бактериальные лизаты относятся к одному классу иммуномодуляторов, действие которых обусловлено стимуляцией как врождённого, так и адаптивного иммунитета. Отличительным свойством этой группы препаратов является их преимущественная активность в отношении местного иммунитета. Именно с этим связана их безопасность и отсутствие побочных действий. В отношении врождённого иммунитета показано их преимущественное влияние на фагоциты (моноциты-макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты) и дендритные клетки, что, возможно, связано со стимуляцией TLR-2 рецепторов.

Топические бактериальные лизаты усиливают адгезию нейтрофилов, активность фагоцитоза, регулируют продукцию фагоцитами активных форм кислорода, увеличивают количество иммунокомпетентных антителообразующих клеток в слизистой оболочке, индуцируют созревание дендритных клеток, увеличивают концентрацию секреторного IgA, лизоцима и синтез эндогенного интерферона. Кроме того, у больных с аллергической патологией препараты повышают активность Th₁ лимфоцитов, уменьшают активность Th₂ лимфоцитов и, тем самым, участвуют в снижении уровня общего и специфических IgE и выраженности клинических проявлений атопии. Применение «Имудона» эффективно корректирует дисбиотические нарушения полости рта, восстанавливает микробиоценоз и тем самым усиливает местный иммунитет.

Ещё в прошлом столетии отечественный иммунолог А.М. Безредка ввёл в науку понятие «местный иммунитет», как формирование невосприимчивости к инфекции отдельного органа, например, кожи или кишечника. Исходя из существования местного иммунитета, А.М. Безредка считал целесообразным введение профилактических вакцинных препаратов непосредственно в органы, являющиеся входными воротами возбудителей инфекционных заболеваний. Клинический опыт по применению топических бактериальных лизатов подтвердил практическую значимость такого подхода, обосновал оптимальную стратегию борьбы с респираторными инфекциями.

Бактериальные иммунокорректоры должны быть включены в стандарты лечения неспецифических вирусных бактериальных инфекций ЛОР-органов, респираторного тракта, слизистых оболочек ротовой полости и заболеваний, течение которых может быть отягощено активацией неспецифической бактериальной инфекции дыхательных путей (пациенты с туберкулёзом, с иммуносупрессией и т.д.). Топические бактериальные лизаты должны быть включены в программу лечения часто болеющих детей, а также детей и взрослых, состоящих на диспансерном учете (II–V группы здоровья) с рецидивирующей хронической патологией верхних и нижних дыхательных путей и среднего уха.

Обзор зарубежной прессы

ДИЕТА С НИЗКИМ СОДЕРЖАНИЕМ КЛЕТЧАТКИ ПОВЫШАЕТ РИСК АБДОМИНАЛЬНЫХ БОЛЕЙ У ДЕТЕЙ

Медики из Центральной детской больницы Сан-Пауло (Бразилия) обследовали детей младшего школьного возраста, страдающих повторяющимися абдоминальными болями (41 ребёнок) и 41 здорового ребёнка. Диета детей из первой группы оказалось бедной растительными волокнами (в среднем 9,9 г/день), в то время как во второй группе дети получали волокон по 13,4 г/день. Минимальный рекомендованный уровень потребления растительных волокон (клетчатки) вычисляется для детей по формуле: «(возраст в годах + 5) г». Диета с содержанием волокон ниже этого уровня статистически достоверно связана с повторяющимися абдоминальными болями; в контрольной группе такие боли отмечены у 51,2% детей, в первой группе обследованных — у 78% ($p=0,021$). Таким образом, потребление растительных волокон на уровне ниже рекомендованного — дополнительный фактор риска абдоминальных болей у детей.

European Journal Clinical Nutrition, 2006, Feb.1, p. 56-58.

ПЕРСПЕКТИВНАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ежегодно во всем мире от ротавирусной инфекции умирает множество детей. Основная причина летальности — острый гастроэнтерит с резким обезвоживанием организма. На собрании Европейского общества по детским инфекционным болезням (май, 2005, Испания) компания Мерк (Merck and Co.) представила новую лицензионную вакцину Ротатек (ROTATEQ) против нескольких вирусных серотипов. Эффективность вакцины у 5700 иммунизированных финских и американских детей в возрасте 6–12 нед составила от 74% (все серотипы) до 98% (острый обезвоживающий гастроэнтерит). Исследования вакцины в 2001–2004 гг. подтверждают её безопасность для вакцинации детей раннего возраста.

The Newsletter on International AIDS Vaccine Research, 2005(9), 32.

РАННЯЯ ВАКЦИНАЦИЯ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ПРЕДОТВРАЩАЕТ МАССОВУЮ ГИБЕЛЬ Т КЛЕТОК

Как показали американские исследователи, вакцинация ВИЧ-инфицированных детей спустя 2 месяца после рождения значительно уменьшает и замедляет прогрессирование СПИДа. У леченых детей не обнаруживается ВИЧ-инфицированных клеточных резервуаров даже через год после вакцинации. В то же время, если лечение начинают в процессе хронической инфекции после сероконверсии инфицированные клетки обнаруживаются даже после 3–6 лет активного лечения ВИЧ-инфицированных.

Journal of Infectious Diseases, 2005 (191), p. 1410.

УДАЛЕНИЕ АДЕНОИДОВ У ДЕТЕЙ И УСТОЙЧИВОСТЬ К ПНЕВМОКОККАМ

В Университете Бристоля (Великобритания) исследовали продукцию антител против белков оболочки пневмококков у детей в возрасте от 2 до 12 лет. Антитела определяли в сыворотке крови и в слюне. У 112 пациентов аденоиды были удалены. Затем проверяли уровень сывороточных антител против холин-связывающего белка, пневмолизина, пневмококкового адгезина А и некоторых других белков у оперированных и неоперированных детей с аденоидами. Стимуляция соответствующими антигенами усиливает продукцию иммуноглобулина G мононуклеарными клетками аденоидов, обеспечивая защиту от пневмококковой инфекции. У детей после аденоидэктомии уровень IgG в слюне был ниже, чем у детей с сохранёнными аденоидами. Иммунизация оперированных детей антителами к холин-связывающему белку и пневмолизину может повысить их устойчивость к колонизации слизистой оболочки пневмококками. Особенно это важно для детей раннего возраста.

Eur. Journal Immunology, 2005, Dec.12, in press.

И.Э. Азнаурян, И.С. Багрова

Клиническое объединение центров охраны зрения детей и подростков «Ясный взор»

Влияние холина альфосцерата на эффективность зрительного восприятия у пациентов с амблиопией

АМБЛИОПИЯ — ОДНО ИЗ РАСПРОСТРАНЁННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ДЕТСКОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИИ. ПОД АМБЛИОПИЕЙ ПОНИМАЮТ НЕКОРРЕГИРУЕМОЕ НАРУШЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ, РАЗВИВАЮЩЕЕСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ОГРАНИЧЕНИЯ СЕНСОРНОГО ОПЫТА (ДЕПРИВАЦИИ) В ПЕРИОД РАЗВИТИЯ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ. АППАРАТНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕ В ПОЛНОЙ МЕРЕ ПОЗВОЛЯЮТ РЕАБИЛИТИРОВАТЬ ДЕТЕЙ С АМБЛИОПИЕЙ СРЕДНЕЙ (КОРРЕГИРОВАННАЯ ОСТРОТА ЗРЕНИЯ 0,2–0,3) И ВЫСОКОЙ (КОРРЕГИРОВАННАЯ ОСТРОТА ЗРЕНИЯ МЕНЕЕ 0,2) СТЕПЕНИ. В ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ ПОЯВИЛИСЬ ДАННЫЕ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРИ АМБЛИОПИИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ПЕРЕДАЧУ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ. В НАШЕМ ОБЪЕДИНЕНИИ МЫ ИЗУЧИЛИ ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ, НА СОСТОЯНИЕ ЗРИТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ С РЕФРАКЦИОННОЙ АМБЛИОПИЕЙ. БЫЛО ОТМЕЧЕНО, ЧТО ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ЗНАЧИТЕЛЬНОЙ СТЕПЕНИ УЛУЧШАЕТ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНИВАЛИ ПО ПОВЫШЕНИЮ КОРРЕГИРОВАННОЙ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ И АМПЛИТУДЫ ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ. ПОЛУЧЕННЫЙ ЭФФЕКТ СОХРАНЯЛСЯ В ТЕЧЕНИЕ ВСЕГО СРОКА НАБЛЮДЕНИЯ (1 ГОД).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РЕФРАКЦИОННАЯ АМБЛИОПИЯ, ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ, ДЕТИ.

34

Контактная информация:

Азнаурян Игорь Эрикович,
кандидат медицинских наук,
руководитель Клинического объединения
центров охраны зрения детей
и подростков «Ясный взор»
Адрес: 103064, Москва,
Малый Казенный переулок, д. 5, стр. 5,
тел. (495) 101–37–72.

В последнее время в зарубежной литературе появились статьи по использованию лекарственных препаратов в лечении амблиопии. E.S. Campos et al. (1995) изучали влияние цитихолина на остроту зрения взрослых пациентов с амблиопией [1]. Больные получали цитихолин ежедневно по 1 г в течение 15 дней. Авторы отметили повышение остроты зрения и сохранение данного эффекта в течение 6 мес. В 1996–1997 гг. эти же исследователи изучали влияние цитидин-5-дифосфохолина на состояние зрительных функций у детей 5–9 лет с амблиопией [2]. Пациенты получали препарат ежедневно по 500 мг в течение 10 дней. Курсы лечения повторяли через 6 мес. Авторы также отметили повышение остроты зрения в большинстве случаев после первого курса лечения и у всех пациентов в конце года после начала терапии. В 1998 г. эта же группа авторов выявила увеличение контрастной чувствительности и амплитуды зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) у пациентов с амблиопией после начала лечения цитидин-5-дифосфохолином, который вводили внутримышечно в дозе 1 г/сут в течение 15 дней [3].

В связи с этим наше внимание привлёк лекарственный препарат холина альфосцерат [«Глиатилин», производитель — «ИТАЛФАРМАКО», Италия, регистрационный номер: П № 11966/2000 (капсулы)].

Холина альфосцерат относится к группе центральных холиномиметиков с преимущественным влиянием на центральную нервную систему. Препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, в его состав входит 40,5% метаболитически защищённого холина. Метаболическая защита препарата обеспечивает

I.E. Aznauriyan, I.S. Bagrova

Clinical Union of Centers for Vision Care in Children and Adolescents "Serene vision"

Influence of choline alfoscerate on visual perception in patients with amblyopia

AMBLYOPIA IS A FREQUENT DISORDER IN PEDIATRIC OPHTHALMOLOGY. THE TERM OF AMBLYOPIA REFERS TO REDUCED VISION CAUSED BY LIMITED VISUAL SENSORY STIMULATION (VISUAL DEPRIVATION) AT A TIME OF VISUAL SYSTEM DEVELOPMENT, SO THE VISION CAN NOT BE IMPROVED BY PROPER SUNGLASSES. APPARATUS TREATMENT OF AMBLYOPIA HAVE LIMITED EFFECT IN REHABILITATION OF CHILDREN WITH MODERATE (LENS CORRECTED VISUAL ACUITY BETWEEN 0.2 AND 0.3) AND SEVERE (LENS CORRECTED VISUAL ACUITY BELOW 0.2) AMBLYOPIA. NOVEL DATA CONCERNING THE USE THERAPEUTIC AGENTS AFFECTING NEURAL IMPULSE TRANSMISSION IN PATIENTS WITH AMBLYOPIA HAVE EMERGED OVER THE RECENT YEARS. THE UNION OF CENTERS FOR VISION CARE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS «SERENE VISION» HAS INVESTIGATED THE INFLUENCE OF AGENTS CONTAINING CHOLINE ALFOSCERATE ON VISION OF CHILDREN WITH REFRACTION AMBLYOPIA. WE HAVE OBSERVED THAT COMPLEX THERAPY INCLUDING CHOLINE ALFOSCERATE AGENTS HAS SIGNIFICANTLY IMPROVED THE LENS CORRECTED VISUAL ACUITY AND VISUALLY INDUCED POTENTIALS AND HAS PROVIDED BETTER RESULTS LASTING THROUGH ALL THE PERIOD OF FOLLOW-UP (1 YEAR).

KEY WORDS: REFRACTION AMBLYOPIA, CHOLINE ALFOSCERATE, CHILDREN

высвобождение холина в головном мозге, не допуская его преждевременного разрушения в крови.

Попадая в центральную нервную систему, холина альфосцерат расщепляется под действием ферментов на холин и глицерофосфат. Холин участвует в биосинтезе ацетилхолина, который, как известно, представляет собой химический передатчик (медиатор) нервного импульса в синапсах. Ацетилхолин участвует в передаче импульсов в разных отделах головного мозга, при этом в малых концентрациях он облегчает синаптическую передачу, а в больших — тормозит.

Глицерофосфат участвует в синтезе фосфатидилхолина — мембранного фосфолипида, влияющего на эластичность клеточной мембраны, участвует в анаболических процессах, ответственных за мембранный, фосфолипидный и глицеролипидный синтез.

Фармакологические исследования показали, что холина альфосцерат оказывает влияние на синаптическую трансмиссию, пластичность нейронной мембраны и функцию рецепторов. Кроме того, препарат улучшает церебральный кровоток, усиливает метаболические процессы в головном мозге, активирует структуры ретикулярной формации [4].

Мы посчитали оправданным применение холина альфосцерата у детей с рефракционной амблиопией для улучшения процесса нейротрансмиссии в ганглиозных клетках и передачи нервных импульсов по зрительному нерву в кору головного мозга.

Задачами исследования были:

- изучение влияния холина альфосцерата на состояние зрительных функций у детей с рефракционной амблиопией;
- определение возможности применения холина альфосцерата у детей с рефракционной амблиопией в комплексе плеоптических мероприятий у детей с амблиопией;
- определение сроков развития и продолжительности эффекта холина альфосцерата на состояние зрительных функций детей с амблиопией.

Для исследования были отобраны дети в возрасте 4–13 лет с рефракционной амблиопией (87 человек, 129 глаз) высокой (58 глаз), средней (46 глаз) и слабой (но с остротой зрения не больше 0,5; 25 глаз) степени. У трети пациентов ранее было проведено малоэффективное плеоптическое лечение. Большую часть составили пациенты с односторонней гиперметропией высокой и

средней степени (40 человек, 40 глаз), врожденной миопией средней степени (20 человек, 38 глаз), меньшую — с двусторонней гиперметропией высокой и средней степени (13 человек, 26 глаз) и раноприобретенной миопией средней степени (14 человек, 25 глаз). У 30% пациентов (26 человек, 40 глаз) с патологией рефракции присутствовал сложный астигматизм.

Для исследования были выделены 3 группы детей. В основную группу было включено 29 детей (48 глаз), которым проводили комплексное плеоптическое лечение с применением холина альфосцерата («Глиатилина»): у детей до 7 лет — 1 капсула в день (400 мг), старше 7 лет — 2 капсулы в день (800 мг). Курс лечения составил 10 дней. Группу сравнения составили 29 детей (43 глаз), которым проводили комплексное лечение без применения холина альфосцерата. В контрольную группу вошли 29 детей (38 глаз), которые в процессе лечения получали плацебо (витаминные препараты), для исключения возможного влияния психологического фактора. В группе сравнения и в контрольной группе для повышения корригированной остроты зрения до 0,7 потребовалось 3 курса лечения. Курсы лечения составили 10 дней, повторный курс проводился через 3 месяца. Распределение больных в группах по степени амблиопии было приблизительно одинаковым.

В комплексе плеоптических мероприятий мы использовали традиционные методы лечения: развитие относительной аккомодации, общий засвет сетчатки, макулоstimуляция, фотомагнитостимуляция, аппаратно-программный комплекс, стимуляция амблиопичного меридиана по предложенной нами методике, окклюзия в течение дня.

Всем пациентам до лечения исследовали зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) (компьютерный анализатор «Нейро-МВП», «Нейрософт», г. Иваново) для исключения органической патологии проводящих путей. Повторное исследование было проведено после лечения для оценки функционального состояния клеток зрительной коры. Исследование ЗВП до начала лечения выявило нормальную величину показателей латентности и снижение амплитуды пика P100 соответственно степени амблиопии.

В дальнейшем оценивали степень повышения остроты зрения в процессе лечения, время, за которое развивался эффект, и его продолжительность, а также изменение

С О Ю З
П Е Д И А Т Р О В
Р О С С И И

ЯСНЫЙ ВЗР

КЛИНИЧЕСКОЕ
ОБЪЕДИНЕНИЕ
ЦЕНТРОВ ОХРАНЫ ЗРЕНИЯ
ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Нистагм
Катаракта
Амблиопия
Патология слезных путей

Специализированные детские
офтальмологические клиники
Диагностика и лечение детей от 0 до 18 лет

Косоглазие
Астигматизм
Близорукость
Дальнозоркость

Центр на Кузнецком
Студенческая ул., д. 33, стр. 14
Центр на Бакуниной
Бакуниной ул., д. 14

Центр на Ломоносовском
Ломоносовский пр-т, д. 31, к. 6
Центр на Земляном Валу
Малый Казенный пер., д. 5, стр. 5

Радость ясного Взора!

e-mail: mail@prozrenie.ru www.prozrenie.ru

Единый телефон: (495) 101-37-72



Рис. 1. Повышение корригированной остроты зрения до 0,7; в основной группе — после первого курса лечения, в группах сравнения и контроля — после третьего курса лечения

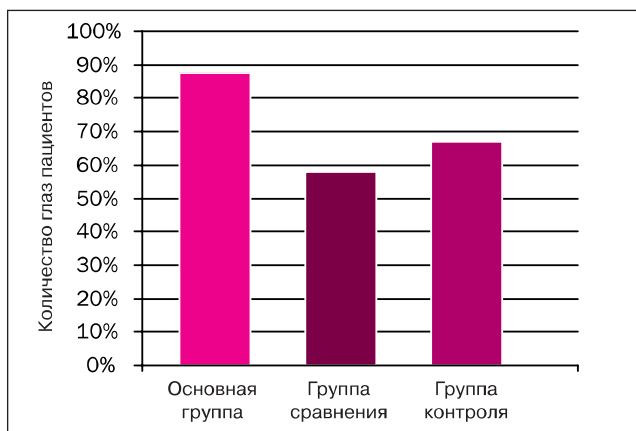
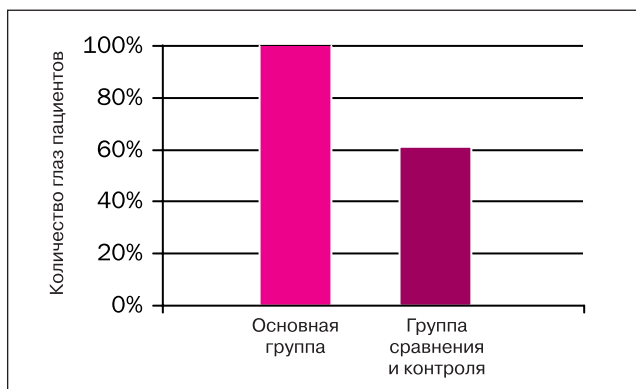


Рис. 2. Нормализация показателей амплитуды Р100: в основной группе — после первого курса лечения, в группах сравнения и контроля — после третьего курса лечения



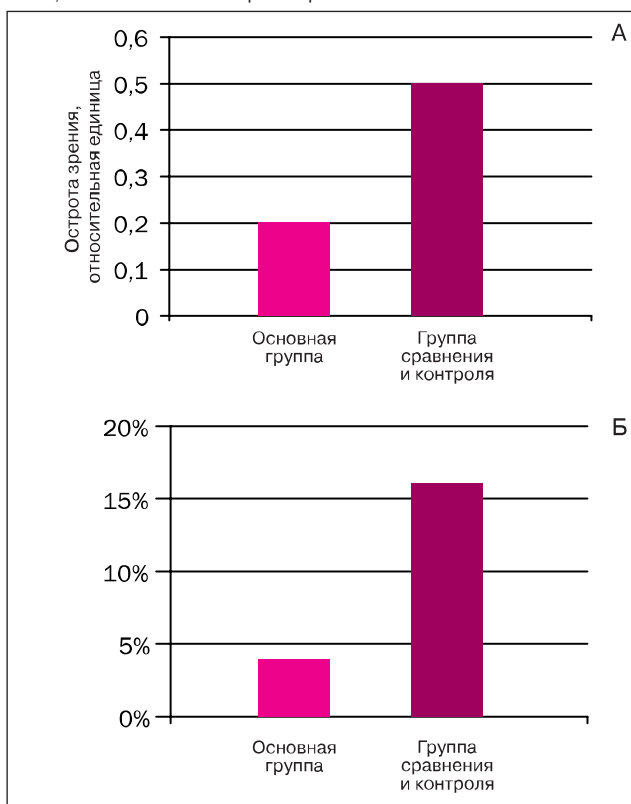
показателей амплитуды пика Р100 в качестве объективного показателя улучшения зрительного восприятия.

В основной группе корригированная острота зрения 0,7 и выше была достигнута на 42 из 48 амблиопичных глаз (87,5%) у 23 пациентов уже при проведении первого курса лечения (10 дней). После курса лечения в этой группе ни в одном случае не было амблиопии средней и глубокой степени. Повышение корригированной остроты зрения более 0,4 выявлено на всех глазах, на которых ранее (до лечения) определяли амблиопию средней и глубокой степени. На глазах со слабой амблиопией у пациентов этой группы отмечалась полная реабилитация.

В группах сравнения и контроля указанный эффект (корригированная острота зрения 0,7) был достигнут только после 3-го курса лечения: в группе сравнения — на 25 из 43 амблиопичных глаз (58%, 13 пациентов), в контрольной группе — на 23 из 38 амблиопичных глаз (60,5%, 14 пациентов) соответственно (рис. 1).

Во всех случаях, когда отмечалось повышение остроты зрения, мы выявили увеличение показателя Р100 при исследовании ЗВП. В основной группе пациентов данный

Рис. 3. Результаты через 1 год после лечения: А — рецидив амблиопии; Б — изменение остроты зрения



показатель нормализовался уже после первого курса лечения у всех пациентов. В контрольной группе и группе сравнения нормальные величины амплитуды пика Р100 были достигнуты на 49 глазах из 81 (в 61% случаев) после 3-го курса лечения (рис. 2).

Период наблюдения после проведенной терапии составил 1 год. На двух глазах пациентов из основной группы (4%) отмечалось понижение корригированной остроты зрения на 0,2. В остальных случаях полученный результат был стойким. В контрольной группе и группе сравнения через 1 год на 13 глазах (13%) отмечался рецидив амблиопии (понижение корригированной остроты зрения на 0,4–0,6) (рис. 3).

Таким образом, холина альфосцерат («Глиатилин») в значительной мере влияет на восстановление зрительного восприятия на уровне формирования зрительных образов в конечном мозге, эффективно действуя на повышение функционального состояния клеток зрительной коры у пациентов с рефракционной амблиопией.

Препарат показан пациентам с амблиопией средней и глубокой степени в комплексе плеоптических мероприятий и в значительной мере (приблизительно в 2 раза) сокращает сроки функциональной реабилитации больных с рефракционной амблиопией.

Достигнутый результат продолжительный и сохраняется в течение не менее 1 года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Campos E.S., Schiavi C., Benedetti P. et al. Effect of citicoline on visual acuity in amblyopia // Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1995. — V. 233, № 5. — P. 307–312.
2. Campos E.S., Schiavi C., Benedetti P. et al. Citidin-5-diphosphocholine enhances the effect of part-time occlusion in amblyopia // Doc. Ophthalmol. — 1996–1997(3). — P. 247–263.

3. Campos E.S., Schiavi C., Benedetti P. et al. Citidin-5-diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually-evoked potentials of amblyopic subjects // Curr. Eye. Res. — 1998. — V. 17, № 2. — P. 141–148.

4. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Ежегодный сборник. 2004 год.

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Специально для вас, наших читателей, мы открыли в нашем журнале рубрику «Информация Министерства здравоохранения и социального развития РФ». Мы знаем, что сегодня, когда идет широкое реформирование здравоохранения, особую актуальность приобретает своевременное знакомство педиатров, организаторов любого уровня, клинических фармакологов, специалистов, преподавателей медицинских ВУЗов и многих других наших коллег с вновь выходящими Приказами и другими нормативными документами в области охраны материнства и детства. Мы и впредь будем готовить для вас самые последние новости, а вы – каждые два месяца с нетерпением ждать их для глубокого изучения. Успехов вам, дорогие друзья!

**С уважением, заместитель главного редактора журнала «Педиатрическая фармакология»,
заместитель директора Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства
Министерства здравоохранения и социального развития РФ,
д.м.н. О.В.Чумакова**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**ПРИКАЗ**

**18 января 2006 г.
№ 28**

Об организации деятельности врача-педиатра участкового

37

В соответствии с пунктом 5.2.11 Положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 30 июня 2004 г. № 321 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, № 28, ст. 2898) и в целях дальнейшего совершенствования организации оказания первичной медико-санитарной помощи населению приказываю:

1. Утвердить Положение об организации деятельности врача-педиатра участкового согласно приложению.
2. Департаменту фармацевтической деятельности, обеспечения благополучия человека, науки, образования (Н.Н. Володин), Департаменту трудовых отношений и государственной гражданской службы (А.Л. Сафонов) разработать в срок до 1 марта 2006 года квалификационные требования врача-педиатра участкового.
3. Департаменту фармацевтической деятельности, обеспечения благополучия человека, науки, образования (Н.Н. Володин) в срок до 1 мая 2006 года пересмотреть программы переподготовки и повышения квалификации врача-педиатра участкового.
4. Департаменту медико-социальных проблем семьи, материнства и детства (О.В. Шарапова) в срок до 1 марта 2006 года разработать:
 - 4.1. Учетную форму «Паспорт врачебного участка (педиатрического)» и инструкцию по ее заполнению.
 - 4.2. Критерии оценки эффективности работы врача-педиатра участкового.
5. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя министра В.И. Стародубова.

**Министр здравоохранения и социального развития Российской Федерации
М.Ю. ЗУРАБОВ**

Приложение к приказу Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 18.01.2006 г. № 28

ПОЛОЖЕНИЕ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧА-ПЕДИАТРА УЧАСТКОВОГО

1. Настоящее Положение регулирует организацию деятельности врача-педиатра участкового.
2. На должность врача-педиатра участкового назначается специалист, имеющий высшее медицинское образование по специальности «педиатрия» или «лечебное дело» и сертификат специалиста по специальности «педиатрия».
3. Врач-педиатр участковый в своей деятельности руководствуется законодательством Российской Федерации, нормативными правовыми актами федерального органа исполнительной власти в области здравоохранения, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации и органов местного самоуправления, а также настоящим Порядком.

4. Врач-педиатр участковый осуществляет свою деятельность в медицинских организациях преимущественно муниципальной системы здравоохранения, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детям:
 - детских поликлиниках;
 - амбулаториях;
 - стационарно-поликлинических учреждениях;
 - других медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь детскому населению.
5. Врач-педиатр участковый оказывает первичную медико-санитарную помощь контингенту, сформированному преимущественно по территориальному принципу и на основе свободного выбора врача пациентами.
6. Врач-педиатр участковый:
 - формирует врачебный участок из прикрепившегося контингента;
 - проводит динамическое медицинское наблюдение за физическим и нервно-психическим развитием детей;
 - проводит диагностическую и лечебную работу на дому и в амбулаторных условиях;
 - осуществляет работу по охране репродуктивного здоровья подростков;
 - проводит первичный патронаж новорожденных и детей раннего возраста в установленные сроки;
 - организует и принимает участие в проведении профилактических осмотров детей раннего возраста, а также детей в декретированные возрастные сроки;
 - разрабатывает комплекс лечебно-оздоровительных мероприятий, обеспечивает контроль за выполнением режима, рационального питания, своевременного проведения мероприятий по профилактике у детей алиментарных расстройств, рахита, анемии и других заболеваний;
 - обеспечивает своевременное направление детей на консультации к врачам-специалистам, при соответствующих показаниях – на госпитализацию;
 - обеспечивает проведение иммунопрофилактики детей;
 - проводит динамическое наблюдение за детьми с хронической патологией, состоящими на диспансерном наблюдении, их своевременное оздоровление и анализ эффективности диспансерного наблюдения;
 - обеспечивает подготовку детей к поступлению в образовательные учреждения;
 - обеспечивает поступление информации о детях и семьях социального риска в отделение медико-социальной помощи детской поликлиники, органы опеки, попечительства;
 - обеспечивает работу стационара на дому;
 - обеспечивает выполнение индивидуальных программ реабилитации детей-инвалидов;
 - обеспечивает проведение дополнительного лекарственного обеспечения детей, имеющих право на получение набора социальных услуг;
 - выдает заключение о необходимости направления детей в санаторно-курортные учреждения;
 - обеспечивает проведение мероприятий по профилактике и раннему выявлению у детей гепатита В и С, ВИЧ-инфекции;
 - осуществляет диспансерное наблюдение детей с наследственными заболеваниями, выявленными в результате неонатального скрининга, и патронаж семей, имеющих детей указанной категории;
 - своевременно направляет извещения в установленном порядке в территориальные органы Роспотребнадзора о случаях инфекционных заболеваний и поствакцинальных осложнениях;
 - обеспечивает медицинскую помощь юношам в период подготовки к военной службе;
 - проводит работу по врачебному консультированию и профессиональной ориентации с учетом состояния здоровья детей;
 - проводит подготовку медицинской документации по переводу детей по достижении соответствующего возраста в городскую (районную) поликлинику;
 - руководит деятельностью среднего медицинского персонала, осуществляющего оказание первичной медико-санитарной помощи;
 - ведет медицинскую документацию в установленном порядке, анализируя состояние здоровья прикрепленного контингента к врачебному педиатрическому участку и деятельность врачебного педиатрического участка.
7. В труднодоступных и отдаленных районах, в сельской местности с недостаточным числом врачей-педиатров возможно проведение диспансерного наблюдения детей из прикрепившегося контингента, в том числе детей раннего возраста, врачом общей практики (семейным врачом) (в соответствии с пунктом 9 Порядка осуществления деятельности врача общей практики (семейного врача), утвержденного приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17 января 2005 г. № 84 «О порядке осуществления деятельности врача общей практики (семейного врача)» (зарегистрирован в Минюсте России 21 февраля 2005 г., № 6346), с последующим направлением детей с отклонениями в состоянии здоровья к врачам-специалистам.

В связи с разграничением полномочий между органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации и органами местного самоуправления муниципальных образований, а также в соответствии с Федеральным законом № 131 от 06.10.2003 г. «Об общих принципах функций местного самоуправления в Российской Федерации», в т.ч. в сфере здравоохранения, повышается роль учреждений первичного звена здравоохранения, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

Медицинская помощь детям на уровне первичного звена здравоохранения оказывается прежде всего, в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

С целью повышения эффективности и качества оказания медицинской помощи детям в учреждениях первичного звена здравоохранения, совершенствования профилактики и раннего выявления распространенных болезней детского возраста, наблюдения и лечения детей в амбулаторно-поликлинических учреждениях Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации подготовлен приказ № 28 от 18.01.2006 г. «Об организации деятельности врача-педиатра участкового».

Данный приказ носит организационный характер и не нуждается в государственной регистрации.

В приказе перечислены медицинские организации муниципальной системы здравоохранения, в которых осуществляет свою деятельность врач-педиатр участковый.

В положении об организации деятельности врача-педиатра участкового определены его функции (Приложение к приказу).

Врач-педиатр участковый является ключевым специалистом, обеспечивающим и отвечающим за оказание квалифицированной медицинской помощи детям на прикрепленном участке в условиях детской поликлиники.

Основной функцией врача-педиатра участкового является проведение профилактической работы, которая занимает более 70% его деятельности.

В работе врача-педиатра участкового определенное место занимают вопросы индивидуальной подготовки детей к поступлению в образовательные учреждения, оказания медицинской помощи юношам в период подготовки к военной службе, охраны репродуктивного здоровья подростков, врачебного консультирования и профессиональной ориентации детей с учетом состояния их здоровья.

Врач-педиатр участковый обеспечивает дополнительное медицинское обеспечение детей, имеющих право на получение набора социальных услуг, включая дополнительное лекарственное обеспечение, направление детей на санаторно-курортное лечение.

В связи с расширением неонатального скрининга (в рамках реализации национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения) в деятельности врача-педиатра участкового предусмотрено также динамическое наблюдение за детьми с наследственными заболеваниями.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО О ФАКУЛЬТЕТЕ ПОСЛЕВУЗОВСКОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕДИАТРОВ ММА им. И.М.СЕЧЕНОВА

Приказом ректора Р-275 и решением Ученого Совета от 25 октября 2005 г. в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова организован факультет послевузовского профессионального образования педиатров. Основной клинической базой факультета является Научный центр здоровья детей РАМН.

Декан факультета — д.м.н., профессор, заведующая курсом детской ревматологии кафедры педиатрии ФППО педиатров, заведующая ревматологическим отделением ГУ НЦЗД РАМН Екатерина Иосифовна Алексеева

В состав факультета включено 5 кафедр:

1. **Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии** (зав. кафедрой — академик РАМН, профессор, директор ГУ НЦЗД РАМН Александр Александрович Баранов, зав. курсом — д.м.н., профессор, заведующая ревматологическим отделением ГУ НЦЗД РАМН Екатерина Иосифовна Алексеева).
2. **Кафедра гигиены детей и подростков** (зав. кафедрой — д.м.н., профессор, директор НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН Владислав Ремирович Кучма).
3. **Кафедра педиатрии** (зав. кафедрой — д.м.н, профессор Олег Константинович Ботвиньев).
4. **Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии** (зав. кафедрой — академик РАМН, профессор Владимир Иванович Кулаков).

5. **Кафедра аллергологии и клинической иммунологии** (зав. кафедрой — д.м.н, профессор Лейла Сеймуровна Намазова).

Программы циклов рассчитаны на 72, 144, 216, 532 часа, включают в себя основные разделы педиатрии и предусматривают чтение лекций, проведение семинаров, практических занятий, школ, круглых столов.

Кафедра педиатрии с курсом детской ревматологии проводит сертификационные циклы, циклы тематического усовершенствования, циклы первичной переподготовки (формы обучения — очная, очно-прерывистая, выездные циклы), подготовку ординаторов, интернов и аспирантов по основным направлениям педиатрии.

Кафедра аллергологии и клинической иммунологии проводит циклы тематического усовершенствования (формы обучения очная, очно-прерывистая).

По всем вопросам обращаться по телефонам:

(495) 134-14-94, 132-37-80 — к.м.н, доцент, зав. учебной частью кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии ФППО педиатров Чистякова Евгения Геннадьевна (e-mail: chistyakova@nczd.ru).

Пресс-релиз X Конгресса педиатров России

«Актуальные проблемы педиатрии»

6–9 февраля 2006 года в Москве состоялся X Конгресс педиатров России.

В работе Конгресса приняли участие около 3000 делегатов практически из всех субъектов Российской Федерации, а также из стран СНГ — Белоруссии, Украины, Молдовы, Казахстана, Узбекистана, Грузии, Азербайджана и дальнего зарубежья.

Праздничная церемония открытия Конгресса проходила 6 февраля в Зале церковных соборов храма Христа Спасителя в Москве, а научная часть — пленумы, симпозиумы, круглые столы, лекции, школы — 7–9 февраля в Центре международной торговли на Красной Пресне.

Церемонию открытия X Конгресса педиатров России вел Председатель исполкома Союза педиатров России, директор Научного центра здоровья детей РАМН, академик РАМН, член Общественной палаты РФ А.А. Баранов.

Приветствия участникам и гостям Конгресса направили Президент Российской Федерации В.В. Путин, Председатель Государственной думы Федерального собрания РФ Б.В. Грызлов, министр здравоохранения и социального развития РФ М.Ю. Зурабов.

С поздравлениями и приветствиями участникам форума выступили Председатель Совета федерации Федерального собрания РФ С.М. Миронов, Президент Российской академии медицинских наук, академик РАМН, В.И. Покровский, руководитель Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию В.А. Прохоров, заместитель министра здравоохранения и социального развития РФ, академик РАМН В.И. Стародубов, председатель Комитета по охране здоровья Госдумы РФ Т.В. Яковлева, директор Федерального фонда обязательного медицинского страхования А.М. Таранов, первый заместитель мэра Москвы Л.И. Швецова, директор Департамента медико-социальных проблем семьи, материнства и детства Министерства здравоохранения и социального развития РФ О.В. Шарапова, председатель комиссии по вопросам здравоохранения Общественной палаты РФ профессор Л.М. Рошаль.

Важность педиатрии в современной медицине и современном обществе сегодня бесспорна. Пожелать успешной работы Конгрессу пришли члены Российской академии медицинских наук — М.Д. Алиев, Б.Г. Аляев, М.Р. Богомилский, Л.А. Боке-рия, И.Н. Денисов, В.И. Кулаков, П.Ф. Литвицкий, В.А. Михельсон, В.Г. Поляков, А.Г. Румянцев, В.А. Тутельян.

На торжественной церемонии открытия X Конгресса педиатров России были оглашены итоги Конкурса на звание «Детский врач года», в котором участвовали 54 детских врача. По итогам 2005 года лауреатами стали С.Н. Антонова (г. Иваново), В.П. Калашникова (г. Заринск Алтайского края), В.И. Круглый (г. Орел), В.Г. Павловский (г. Астрахань), Е.З. Цыденшеева (г. Улан-Удэ). Особый приз «За преданность профессии» получила М.И. Дубровина — участковый педиатр с 58-летним стажем (г. Невьянск). Специальной награды была удостоена Г.А. Шуляк (Калининградская область). Призом журнала «Лечащий врач» была награждена С.Н. Антонова (г. Иваново).

В 2005 году Союз педиатров России впервые проводил конкурс «Детская медицинская сестра года», в котором приняли участие 49 человек. Победили: В.О. Коваленко (г. Краснодар), Н.И. Никитина (г. Великий Новгород), Н.А. Папазян (г. Нижний Новгород), Л.В. Пянова (г. Орел), В.И. Шукалева (г. Москва).

Большая группа медиков — медсестер, врачей, ученых — получила благодарности Комитета по охране здоровья Государственной Думы РФ и Почетные грамоты Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Среди награжденных — Е.Н. Байбарина (г. Москва), Н.В. Болотова (г. Саратов), В.Н. Демьянова (респ. Чувашия), А.А. Ефимова (г. Москва), Е.М. Камалтынова (г. Томск), Т.Б. Квашнина-Самарина (г. Москва), Н.И. Кононенко, Н.Н. Косаленкова (г. Орел), Л.И. Котик (г. Тула), И.И. Кочкурова (г. Нижний Новгород), А.И. Ленишкин (г. Москва), Г.С. Панкратова (г. Рязань), А.И. Перушкина, Н.Р. Раднаева (г. Улан-Удэ), С.В. Рачинский

(г. Москва), Т.В. Сергеева (г. Москва), Е.В. Середа (г. Москва), Р.В. Смирнова (г. Ярославль), М.Я. Студеникин (г. Москва), В.К. Таточенко (г. Москва), М.А. Трясцина (г. Пермь).

Благотворительный Фонд Святителя Николая Чудотворца награждал председателя Комитета по охране здоровья Госдумы РФ Т.В. Яковлеву, председателя исполкома Союза педиатров России, академика РАМН А.А. Баранова и председателя комиссии по вопросам здравоохранения Общественной палаты РФ, профессора Л.М. Рошаль орденами Святителя Николая Чудотворца. Завершилась церемония открытия Конгресса концертом солистов Большого театра и хоровой капеллы мальчиков и юношей Иваново под руководством А. Жуковского.

7–9 февраля в 7 залах прошло 99 научных симпозиумов, на которых прозвучало около 400 докладов.

На Конгрессе освещались не только вопросы, касающиеся тех или иных заболеваний, методов их диагностики и лечения, но и были сделаны новые шаги в формировании Национальной программы вскармливания детей раннего возраста и Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», проведена 29-я научно-практическая конференция ортопедов-травматологов Москвы, прошли рабочие совещания детских ревматологов и патологоанатомов и рабочие совещания проблемных комиссий по детской гастроэнтерологии и медико-организационным проблемам в педиатрии. Неподдельный интерес у участников Конгресса вызвали встречи с профессорами и клинические разборы.

В рамках работы Конгресса под председательством академиков РАМН А.А. Баранова и В.И. Кулакова проведен объединенный пленум Научных советов по педиатрии и акушерству и гинекологии РАМН и Минздравсоцразвития РФ «Новые технологии в сохранении репродуктивного здоровья детей и подростков».

Еще одним важным событием Конгресса стала учредительная конференция Российской ассоциации школьной и университетской медицины и здоровья.

В конце 2005 г. в ММА им. И.М. Сеченова был создан факультет послевузовского профессионального образования педиатров. Это позволило на X Конгрессе педиатров России впервые провести школы (педиатра, детского аллерголога-иммунолога, детского ревматолога, организатора здравоохранения, школьной медицины) по системе непрерывного профессионального развития врачей-педиатров согласно рекомендациям Всемирной федерации медицинского образования, что является необходимой составляющей вхождения России в Болонский процесс. Сертификаты получили 625 слушателей школ.

Большим успехом пользовалась выставка «Здоровье матери и ребенка — 2006».

Закрытие Конгресса проходило также празднично.

Академия национальной безопасности, обороны и правопорядка наградила орденами Ломоносова профессора НЦЗД РАМН Т.В. Сергееву и ректора Ивановской государственной медицинской академии, профессора Р.Р. Шилеева.

Были оглашены итоги конкурса молодых ученых. За победу боролись 55 участников. Результаты:

1 место — А.А. Трефилов (г. Чебоксары), 2 место — О.А. Солнцева (г. Москва) и О.В. Щербицкая (г. Самара), 3 место — Е.А. Агафонова (г. Казань), М.В. Беседина (г. Москва) и С.Э. Цыпленкова (г. Москва). Специальные призы получили И.А. Громов и Т.Е. Лаврова (Москва), Е.А. Кислякова (Смоленск), О.Л. Колобова и М.В. Жданова (Санкт-Петербург).

Финалистам всех конкурсов — «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» и работ молодых ученых — были вручены памятные подарки и поощрительные призы.

По итогам работы X Конгресса педиатров России принята резолюция, отражающая самые острые проблемы, которые предстоит решать детским врачам сегодня для претворения в жизнь приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения.

Резолюция X Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»

С 6 по 9 февраля 2006 г. в Москве прошёл X Конгресс педиатров России, в котором приняли участие около 3000 делегатов из всех субъектов Российской Федерации — работники органов управления и учреждений здравоохранения, учёные-педиатры, представители академической и вузовской науки. В работе Конгресса принимали участие делегации из стран СНГ — Белоруссии, Украины, Молдовы, Казахстана, Узбекистана, Грузии, а также учёные из стран дальнего зарубежья.

На Конгрессе были всесторонне рассмотрены и обсуждены современные актуальные медицинские, организационные, социальные и правовые проблемы охраны здоровья детей, представлены современные технологии профилактики, диагностики и лечения распространённых болезней детского возраста.

В рамках работы Конгресса проведён объединённый пленум Научных советов по педиатрии, акушерству и гинекологии, гигиене и охране здоровья детей и подростков РАМН и Минздравсоцразвития России «Новые технологии в сохранении репродуктивного здоровья детей и подростков».

Состоялась учредительная конференция Российской ассоциации школьной и университетской медицины.

Делегатами и участниками Конгресса констатировано, что в настоящее время сохраняются устойчивые негативные тенденции динамики состояния здоровья детского населения Российской Федерации. Среди детей всех возрастов растёт уровень заболеваемости, инвалидности, сохраняется высокий уровень смертности.

В настоящее время у каждого 7-го из 10 новорождённых выявляются различные нарушения здоровья. Заболеваемость новорождённых за 5 лет увеличилась на 13,0%, её уровень в 2004 г. достиг 6020,6 на 10 000 родившихся живыми. В среднем каждый десятый младенец рождается недоношенным и с низкой массой тела.

За последние 5 лет заболеваемость детей до 14 лет увеличилась на 19,2%, 15–17 лет — на 20,2%. По данным НЦ ЗД РАМН, в настоящее время не более 3–10% детей (в зависимости от возраста) можно признать здоровыми. Среди детей всех возрастных групп отмечается преимущественный рост хронической патологии, частота которой за последнее десятилетие увеличилась на 22%. Наиболее значительно увеличилась частота патологии эндокринной, костно-мышечной систем, органов кровообращения, пищеварения, мочевого выделения, анемий, врождённых пороков развития, то есть той патологии, которая является наиболее частой причиной нарушения социальной адаптации и интеграции ребёнка.

Ухудшаются показатели физического развития. Число детей, имеющих нормальный вес, снизилось среди мальчиков на 16,9%, среди девочек — на 13,9%. Среди детей с отклонениями массы тела преобладают лица с её дефицитом (80%). Увеличилось число низкорослых детей (1,5% среди мальчиков и 1,0% среди девочек). Снизились функциональные возможности — на 18–20% мышечная сила, на 15% жизненная ёмкость лёгких.

Серьёзным индикатором ухудшения состояния здоровья детей является уровень детской инвалидности. В настоя-

щее время инвалидами являются почти 584 тыс. детей в возрасте до 17 лет включительно. За последние 5 лет показатель инвалидности увеличился более чем на 30% и достиг в 2004 г. 196,4 на 10 000 детского населения. Основными причинами детской инвалидности являются соматические болезни (32,6%), психические расстройства (23,0%), болезни нервной системы (20,8%), врождённые аномалии (18,3%).

За последние годы произошло снижение уровня младенческой смертности с 16,9 на 1 000 родившихся живыми в 1999 году до 11,6 в 2004 году.

Дети в возрасте до 5 лет в наибольшей степени определяют демографические потери. В настоящее время уровень смертности детей этой возрастной группы составляет 15,5 на 1 000 новорождённых соответствующего года рождения. За 5 лет показатель снизился в 1,4 раза. В то же время этот уровень следует считать достаточно высоким, так как по данным ВОЗ в экономически развитых странах он составляет 6‰.

Сохраняется высоким уровень смертности детей старше 5 лет (0,4–0,5 среди детей до 14 лет и 2,0–2,2 среди детей 15–17 лет на 1 000 детей соответствующего возраста). Уровень смертности превышает европейские показатели в 1,5–2 раза. В структуре причин смерти внешние причины (травмы, отравления, убийства, самоубийства) являются ведущими (48–74% в зависимости от возраста).

Значительное ухудшение состояния здоровья детей всех возрастов, рост частоты факторов риска определили формирование выраженных медико-социальных последствий. Увеличилось число детей с недостаточным уровнем развития школьно необходимых функций, снизилась умственная работоспособность учащихся. В связи с ухудшением состояния здоровья не более 10% детей в полном объёме справляются со школьными требованиями. Среди старшеклассников, имеющих хронические болезни, в 2,5–3 раза чаще, чем среди здоровых, выявляется социально-психологическая дезадаптация.

Вследствие ухудшения состояния здоровья, 30% детей старшего подросткового возраста имеют значительные ограничения в выборе профессии и трудоустройстве. Ежегодно в связи с имеющимися хроническими болезнями 30% юношей в возрасте 17 лет признаются негодными к военной службе.

Работа Конгресса строилась с учётом изложенных проблем, а также необходимости коренного перелома негативных тенденций динамики состояния здоровья детей России.

На объединённом пленуме Научных советов по педиатрии, акушерству и гинекологии, гигиене и охране здоровья детей и подростков РАМН и Минздравсоцразвития России отмечено, что в последние годы продолжает ухудшаться репродуктивное здоровье детей. Более чем у 30% юношей и девушек выявляется задержка полового созревания. За последние 5 лет среди девочек до 14 лет частота расстройств менструации увеличилась на 75,5% у 15–17-летних — на 45,8%, распространённость воспали-

тельных заболеваний органов репродуктивной системы среди 15–17-летних — на 10,4%. Более 40% мальчиков страдают заболеваниями, которые в дальнейшем могут ограничить возможность реализации репродуктивной функции. Участники работы пленума проанализировали причины ухудшения репродуктивного здоровья детей и подростков, представили новые технологии его сохранения, определили приоритетные научные задачи и наметили организационные пути решения проблемы.

В рамках работы Конгресса проведено обсуждение Национальных программ «Питание детей раннего возраста» и «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики».

На специализированных симпозиумах были широко освещены вопросы питания детей дошкольного и школьного возрастов, в том числе имеющих нарушения здоровья и развития. Рассмотрены проблемы и пути их решения, связанные с формированием здоровья детского населения, в условиях недостаточности микронутриентов.

Ряд симпозиумов были посвящены вопросам вакцинопрофилактики, профилактики и диагностики распространённых, в том числе социально значимых, болезней у детей, лечения и реабилитации детей с различными хроническими болезнями.

В рамках работы специализированных симпозиумов впервые были широко представлены новые эффективные технологии в области детской травматологии и ортопедии, хирургии, стоматологии, онкологии, отоларингологии, охраны репродуктивного здоровья, а также генетические технологии в педиатрии.

Впервые на Конгрессе проведены образовательные «Школы педиатра» по питанию здорового и больного ребёнка, аллергологии и иммунологии, организации медицинской помощи, а также медицинскому обеспечению детей в образовательных учреждениях. В работе симпозиумов, объединённых в рамках школ, приняли участие и получили сертификаты около 500 делегатов Конгресса из всех регионов России.

Участники круглого стола, посвящённого вопросам подготовки врачебных кадров, признали, что существующая система последилового образования врачей, связанная с длительным отрывом от работы, является неприемлемой в современных условиях и не соответствует задачам повышения качества профессиональной переподготовки.

В рамках Конгресса были широко представлены вопросы региональных особенностей состояния здоровья, оценки состояния здоровья детей, детской смертности и путей её снижения, проблемы детской инвалидности и её профилактики. В связи с началом реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения в круг проблем, обсуждаемых на Конгрессе, впервые включено реформирование первичной медико-санитарной помощи, стационарной и специализированной помощи, работы врачей-педиатров участковых и врачей-специалистов в учреждениях первичного звена, врачей-педиатров в образовательных учреждениях. В рамках специализированного симпозиума «Здоровье детей — под защиту закона» прошло обсуждение законодательного обеспечения охраны здоровья детей. В числе рассмотренных проблем разработаны конкретные организационные предложения в адрес Государственной Думы, Правительства, Минздрава, Минобрнауки России, других федеральных ведомств, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации.

Впервые один из симпозиумов Конгресса был посвящён истории отечественной педиатрии. Было отмечено, что

русская педиатрическая наука и практика обладает богатыми традициями, а накопленный опыт необходимо учитывать и использовать в дальнейшей работе по совершенствованию системы сохранения и укрепления здоровья детей.

Делегаты Конгресса приветствовали создание Российской ассоциации школьной и университетской медицины, основной задачей которой является повышение эффективности комплекса мер, направленных на охрану здоровья лиц, получающих общее среднее и профессиональное образование.

В рамках симпозиумов, посвящённых охране здоровья детей в образовательных учреждениях, обсуждены вопросы формирования здоровья школьников, проблемы девиантного поведения, задачи профилактической работы в образовательных учреждениях. Участниками симпозиумов констатируется, что ухудшение состояния здоровья детей школьного возраста обусловлено, в основном, неадекватным реформированием школьного образования, высокими учебными нагрузками, хроническим стрессом, гиподинамией, ухудшением качества питания, значительной распространённостью стереотипов поведения, сопряжённых с риском для здоровья. По результатам работы симпозиумов сформулированы конкретные предложения, направленные на совершенствование работы по охране здоровья детей в образовательных учреждениях.

На Конгрессе проведены заседания Научного совета по гигиене и охране здоровья детей и подростков, проблемных комиссий по медико-организационным проблемам педиатрии и детской гастроэнтерологии Научного совета по педиатрии, а также рабочие совещания главных детских аллергологов, пульмонологов и ревматологов субъектов Российской Федерации.

Практическими итогами работы X Конгресса педиатров России является определение стратегии развития не только детского здравоохранения и системы подготовки медицинских кадров, но и в целом системы охраны здоровья детей в Российской Федерации, её законодательного обеспечения.

Конгресс стал импульсом для значительного развития профилактического направления в педиатрической науке и практике, разработки действенных программ первичной и вторичной профилактики распространённых болезней детского возраста, внедрения новых организационных, профилактических, оздоровительных, диагностических, лечебных и реабилитационных технологий в практику работы организаторов здравоохранения и педиатров страны.

Конгресс постановил считать Союз педиатров России правопреемником Научного общества детских врачей СССР и годом основания Союза педиатров России — 1927.

В связи с изложенным делегаты и участники X Конгресса педиатров России считают необходимым:

1. Просить Союз педиатров России обратиться
 - 1.1. В Государственную Думу Федерального Собрания Российской Федерации с предложением до конца 2006 года разработать проект федерального закона «Об охране здоровья детей в Российской Федерации».
 - 1.2. В Правительство Российской Федерации с предложением:
 - 1.2.1. Утвердить Концепцию охраны здоровья детей в Российской Федерации и приступить к её реализации, а также считать Концепцию основным документом, определяющим политику государства в области охраны здоровья детей в стране.
 - 1.2.2. Утвердить концепцию и федеральную целевую программу «Дети России» на 2007–2010 годы, в составе

- которой предусмотреть подпрограмму «Здоровое поколение», ориентированную преимущественно на развитие профилактического направления как в практической педиатрии, так и в научных исследованиях.
- 1.2.3. При формировании бюджетов здравоохранения всех уровней предусмотреть финансирование службы охраны материнства и детства в объёмах не менее 30% от консолидированного бюджета здравоохранения.
 - 1.2.4. При ежегодном пересмотре Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи постепенно увеличивать объёмы медицинской помощи детям, особенно амбулаторно-поликлинической.
 2. Просить Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации:
 - 2.1. В рамках реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения предусмотреть:
 - продолжение работы по совершенствованию системы вакцинопрофилактики инфекционных болезней у детей в Российской Федерации с учётом необходимости расширения Национального календаря прививок;
 - расширение и совершенствование программы неонатального скрининга;
 - дальнейшее совершенствование системы оплаты труда, в том числе её повышение, врачам-педиатрам (школьным врачам), врачам-специалистам и среднему медицинскому персоналу, работающим в учреждениях здравоохранения системы первичной медицинской помощи;
 - продолжение работы по повышению доступности специализированной стационарной, в том числе высокотехнологичной, помощи детям.
 - 2.2. Изменить систему организации и содержание последиplomной подготовки врачей-педиатров, в том числе по субспециальностям специальности «Педиатрия». Разработать и внедрить систему непрерывного профессионального образования врачей.
 - 2.3. Разработать и утвердить отраслевую программу «Охрана репродуктивного здоровья детей, подростков и молодёжи».
 - 2.4. Внести изменения и дополнения в приказ Минздравсоцразвития России от 13.10.2005 г. № 633 в части оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи учреждениями федерального и регионального уровня, унификации системы квотирования высокотехнологичных видов медицинских услуг, нормативов объёмов и структуры специализированной помощи на всех уровнях её оказания.
 - 2.5. Пересмотреть критерии живорождения, мертворождения, перинатальной, неонатальной и младенческой смертности.
 - 2.6. Ускорить внесение изменений и дополнений в действующие и разработку новых нормативных правовых актов по совершенствованию первичной медико-санитарной помощи детям, в том числе в городах с малой численностью населения и сельской местности, детям-инвалидам, совершенствованию медико-социальной экспертизы детей и др.
 - 2.7. Разработать и утвердить методическое обеспечение порядка организации питания и наборы продуктов, назначаемых врачами, беременным и детям раннего возраста в соответствии с положениями Федерального закона № 122 от 2004 г.
 - 2.8. Ускорить разработку стандартов оказания специализированной и амбулаторно-поликлинической помощи детям.
 - 2.9. Совместно со Службой надзора в сфере здравоохранения и социального развития рассмотреть вопрос о делегировании полномочий Союзу педиатров России по проведению сертификации врачей педиатрических специальностей.
 - 2.10. Обеспечить расширение сети детских реабилитационных учреждений и улучшение их материально-технического оснащения в соответствии с современными требованиями. Усовершенствовать нормативно-методическую базу оказания реабилитационной помощи детям с нарушениями здоровья и детям-инвалидам.
 3. Просить Роспотребнадзор рассмотреть и утвердить методическое обеспечение гигиенической экспертизы методик обучения детей по здоровьесберегающим технологиям.
 4. Рекомендовать органам управления здравоохранением субъектов Российской Федерации:
 - 4.1. Принять меры для увеличения объёма профилактической работы, в том числе с женщинами на дорожном этапе, усилить внимание вопросам профилактических медицинских осмотров здоровых и диспансеризации больных детей; содействовать обеспечению реализации расширенных программ диспансеризации детей всех возрастных групп.
 - 4.2. Шире внедрять в практику работы амбулаторно-поликлинических учреждений современные формы медицинского обслуживания, такие как дневные стационары, стационары на дому.
 - 4.3. Рассмотреть вопрос совместно с местными органами исполнительной власти о переводе лечебно-профилактических учреждений для детей-сирот (домов ребёнка) с уровня муниципальных образований на уровень субъектов Российской Федерации.
 - 4.4. Внедрять современные принципы питания детей всех возрастных групп, в том числе раннего возраста, содействовать пропаганде грудного вскармливания, активизировать работу по восстановлению системы полноценного питания детей в образовательных учреждениях, шире использовать специализированные продукты промышленного производства, в том числе отечественные, с целью профилактики и коррекции алиментарно зависимых состояний.
 5. Обратиться в Российскую академию медицинских наук с предложениями:
 - 5.1. Принять меры к скорейшему окончанию строительства и вводу в эксплуатацию НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ РАМН.
 - 5.2. Всемерно содействовать расширению фундаментальных и прикладных исследований по профилактической и клинической педиатрии.
 - 5.3. Обеспечить разработку научно обоснованных стандартов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации наиболее распространённых болезней детского возраста.
 6. По итогам обсуждения в целом одобрить Национальные программы «Питание детей раннего возраста» и «Бронхиальная астма и atopический дерматит у детей» и поручить Союзу педиатров России доработать представленные проекты с учётом высказанных в ходе работы Конгресса замечаний и предложений.

6–8 февраля 2006 г. в Москве, в рамках X Конгресса педиатров России, состоялся конкурс молодых учёных, в котором приняли участие 55 человек. Победителями были признаны работы: А.А. Трефилова (г. Чебоксары) — 1 место, О.А. Солнцевой (г. Москва) и О.В. Щербицкой (г. Самара) — 2 место, Е.А. Агафоновой (г. Казань), М.В. Бесединой (г. Москва) и С.Э. Цыпленковой (г. Москва) — 3 место. Специальными и поощрительными призами были отмечены И.А. Громов и Т.Е. Лаврова (Москва), Е.А. Кислякова (Смоленск), О.Л. Колобова и М.В. Жданова (Санкт-Петербург). В настоящей публикации представлены работы лауреатов конкурса.

А.А. Трефилов (1 место)

Городская детская больница № 3, Чебоксары

Распространённость пороков развития почек по результатам массового ультразвукового скрининга

С ЦЕЛЬЮ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ И МАЛЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ И РАЗРАБОТКИ РЕГИОНАЛЬНЫХ НОРМАТИВОВ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ РАЗМЕРОВ ПРОВЕДЕНО ИССЛЕДОВАНИЕ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ 8501 РЕБЁНКА В ВОЗРАСТЕ ОТ 1 СУТ ЖИЗНИ ДО 18 ЛЕТ. ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОБСЛЕДОВАНИЯ ВЫЯВЛЕНО, ЧТО ЧАСТОТА ПОРОКОВ ПОЧЕК СОСТАВЛЯЕТ 4,8% СРЕДИ ВСЕГО ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ, МАЛЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ — 12,7%, ПРИЧЁМ СТРУКТУРА И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ЗАВИСЯТ ОТ БИОГЕОХИМИЧЕСКОЙ ЗОНЫ ПРОЖИВАНИЯ. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОРРЕЛЯЦИОННОГО АНАЛИЗА УСТАНОВЛЕНА НАИБОЛЬШАЯ ЗАВИСИМОСТЬ РАЗМЕРОВ ПОЧЕК ОТ РОСТА РЕБЁНКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПОЧЕК, СКРИНИНГ, УЛЬТРАЗВУКОВАЯ МОРФОМЕТРИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Трефилов Алексей Александрович,
заведующий отделением функциональной
диагностики Городской детской
больницы № 3 г. Чебоксары;
Адрес: 428028, г. Чебоксары,
пр. Тракторостроителей, 12
тел. (8352) 25–78–68

В рамках Всероссийской программы «Региональные аспекты состояния здоровья детей» с 2002 по 2005 г. совместно с кафедрой педиатрии Чувашского государственного университета (под руководством профессора В.А. Родионова) мы провели массовое ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов детей Чувашии на предмет выявления врождённой патологии почек. Актуальность проблемы обусловлена распространённостью пороков развития почек среди детского населения России — до 10–13% в популяции по данным различных авторов, а также поздней манифестацией этих состояний (при наслоении инфекционного процесса, дисметаболических изменений), с быстрым нарушением функций почек.

Цель нашего исследования — определить распространённость пороков развития и малых аномалий мочевой системы среди детского населения Чувашской Республики с помощью массового ультразвукового скрининга, а также разработать региональные нормативы размеров внутренних органов у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовалось детское население в трёх биогеохимических регионах Чувашской Республики, отличающихся по составу макро- и микроэлементов в почве, воде и пищевых рационах (Сусликов В.Л., Родионов В.А.). К территориям эколого-биогеохимического риска относят районы, в которых у приблизительно 50% жителей определяются умеренный природный недостаток цинка, кремния, фтора, кальция, магния, железа и калия. Это преимущественно районы, входящие в Прикубнино-Цивильский биогеохимический субрегион. В зону эколого-биогеохимического риска входят следующие районы:

A.A. Trefilov

City Children's Hospital № 3, Cheboksary

Prevalence of renal abnormalities diagnosed by routine ultrasound examination

THE PURPOSE OF THE STUDY WAS TO EVALUATE THE PREVALENCE OF INNATE URINARY TRACT MALFORMATIONS AND MINOR ABNORMALITIES AND TO DEVELOP REGIONAL NORMS FOR ULTRASOUND EXAMINATION OF URINARY TRACT. THE STUDY INCLUDED 8501 CHILDREN AGED FROM 1 DAY TO 18 YEARS WHO UNDERWENT VISCERAL ULTRASOUND EXAMINATION. THE PREVALENCE OF URINARY TRACT MALFORMATIONS AND MINOR ABNORMALITIES HAS BEEN REGISTERED AT A LEVEL OF 4.8% AND 12.7% IN ALL CHILDREN, RESPECTIVELY. THE STRUCTURE AND DISTRIBUTION CORRELATED WITH BIOGEOCHEMICAL ZONES WHERE THE PATIENTS LIVED. STATISTICAL CORRELATION ANALYSIS HAS ESTABLISHED THAT THE RENAL SIZE IS MOSTLY DEPENDENT ON PATIENT'S HEIGHT.

KEY WORDS: URINARY TRACT ABNORMALITIES, SCREENING, ULTRASOUND MORPHOMETRY, CHILDREN.

Аликовский, Батыревский, Канашский, Комсомольский, Шемуршинский, Янтиковский. Почвы здесь преимущественно серые лесные с переходом в чернозёмные, недостаточно обеспечены элементами, местами (Батыревский район) выявляют резкий дефицит цинка, выраженный недостаток кремния, фтора, бора, молибдена, кобальта и йода. В суточных рациональных и сбалансированных водно-пищевых рационах соотношения микроэлементов к йоду в зоне риска расценивают как дефицитно-регулируемые. В целом по приоритетности биогеохимических параметров зона риска рассматривается как цинкдефицитная с дисбалансом микроэлементов в пищевой цепи на фоне низкого содержания йода и фтора.

К территориям эколого-биогеохимического кризиса, в пределах которых у более чем 75% жителей определяется резкий недостаток цинка, фтора, калия, йода, марганца, бора, кремния, относятся районы, входящие в Приволжский субрегион: Козловский, Красноармейский, Марпосадский, Моргаушский, Цивильский, Чебоксарский, Ядринский. Почвы здесь преимущественно дерново-подзолистые, глинистые, изрезаны овражными балками, сильно эродированы, низко обеспечены всеми элементами питания растений. На территории эколого-биогеохимического кризиса проводят интенсивные мероприятия по обогащению почв минеральными удобрениями, широко используют разнообразные пестициды. В суточных водно-пищевых рационах соотношения микроэлементов к йоду в зоне кризиса оценены нами как дефицитно-дисбаланс-регулируемые. Зона кризиса сходна с зоной риска по биогеохимическим параметрам, но на данной территории выше антропогенная нагрузка на природную среду за счёт урбанизации и большого количества стационарных и подвижных источников загрязнения. Зона кризиса — цинк- и йоддефицитная провинция с высокой антропогенной загрязнённостью.

На территории Чувашии была выделена зона эколого-биогеохимического бедствия — Присурский субрегион, в пределах которого у 85–95% жителей определяются аномальные соотношения химических элементов, связанные с природным недостатком йода, кобальта, избытком кремния, фтора, кальция, серы, марганца, железа, стронция, относительно повышенным содержанием цинка. К этой зоне относятся Алатырский, Поречский и Шумерлинский районы. Почвы здесь преимущественно песчано-подзолистые с островками выщелоченных чернозёмов, содержат избыточные концентрации кремния, кальция, марганца, стронция и низкие уровни йода, кобальта и молибдена. На территории Алатырского района размещены крупные месторождения кремнистых трепелов, в Поречском и Ядринском районах — месторождения гипса, фосфоритов. В суточных рациональных и сбалансированных рационах соотношения микроэлементов к йоду оценены как аномально-нерегулируемые. Зона бедствия — высокоминерализованная, аномальная кремниевая биогеохимическая провинция с повышенным содержанием большинства токсических и эссенциальных элементов в пищевой цепи [1–4].

В различных субрегионах нами обследован 8501 ребёнок в возрасте от 1 суток жизни до 18 лет. Для проведения ультразвукового скрининга мы использовали аппараты фирм «Алока» (Япония), «Ультрадиагност» (Франция) и «Контрон Сигма» (Франция). Исследования приводили по стандартной полипозиционной методике со сканированием и подробной биометрией органов мочевыделительной системы и органов брюшной полости. При исследовании почек измеряли

длину, ширину и толщину с определением величины и типа лоханки (интрауретеральный, экстрауретеральный, смешанный). Для печени определяли следующие размеры: справа — медио-латеральный, кранио-каудальный на уровне почечного ложа по срединно-ключичной линии, в той же позиции переднезадний, слева — медио-латеральный, кранио-каудальный и переднезадний по срединной линии и на уровне нижней полой вены; для желчного пузыря — длину и поперечник; для поджелудочной железы — размеры головки, тела и хвоста; для селезёнки — длину, ширину и толщину [5, 6]. Перед исследованием собирали анамнез, определяли группу здоровья и фиксировали антропометрические данные, а также национальность родителей. Для проведения исследования мы выезжали в школы, детские сады, фельдшерско-акушерские пункты, офисы врачей общей практики, участковые, центральные и городские больницы, родильные дома, перинатальные центры, детские дома и интернаты. Массовый осмотр проводили как в организованных группах, так и с активным вызовом детей грудного и дошкольного возрастов (после получения предварительного согласия родителей), либо самих юношей и девушек при достижении ими совершеннолетия. Отклик составил 95,7%. Дети с выявленной при скрининге патологией для уточнения диагноза, углублённого обследования и соответствующего лечения были госпитализированы в специализированные отделения муниципального учреждения здравоохранения «Городская детская больница № 3» (Детский медицинский центр) г. Чебоксары, где выполняли дополнительные ультразвуковые и доплерографические исследования [диуретическая сонография (проба с фуросемидом для определения степени дренирования расширенных лоханок), обзорная рентгеновская нефрограмма, экскреторная урография, микционная цистография, цистоскопия], проводили клинико-лабораторные анализы, детальное изучение соматического статуса ребёнка.

Для составления центильных таблиц стандартных региональных размеров органов брюшной полости и почек в зависимости от возраста, пола, роста, массы тела и национальности использованы данные УЗИ детей I и II группы здоровья. Для статистической обработки данных применяли пакет программ SAS 8.2 (SAS Institutes Inc., Cary, NJ, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая распространённость врождённых пороков и малых аномалий развития составила 15,5% среди всего детского населения (рис. 1).

- Частота врождённых пороков составила 4,8%. Агенезию почки чаще выявляли в зоне бедствия — 2,6%, гипоплазию органа с почти равной частотой в зонах риска и кризиса (5,1 и 4,6%), удвоение почки — в зонах кризиса и бедствия (16 и 15,1%), взаимные сращения почек — в зонах кризиса и риска (8,8 и 8,3%); дистопия значительно превалировала в зоне риска (14,4%), расширение полостных структур органа — в зоне кризиса 14,9%, кистозные изменения — в зоне кризиса (5,7%) (рис. 2).
- Малые аномалии мы диагностировали у 12,7% детей. Пиелозктазию чаще выявляли в зоне кризиса (62,4%), изменение оси расположения органа в том же субрегионе (52,1%), нефроптоз — в зоне бедствия (8,7%), там же преобладала повышенная подвижность (69,4%), расщепление чашечно-лоханочной системы столбиком Бертена — в зоне риска (почти 30%) (рис. 3).

В отечественной научной литературе мы не обнаружили результатов углублённых обследований большого количе-

Рис. 1. Распространённость пороков и малых аномалий развития почек у детей в различных эколого-биогеохимических регионах Чувашской Республики по данным ультразвукового скрининга (на 1000 детей от 0 до 18 лет).

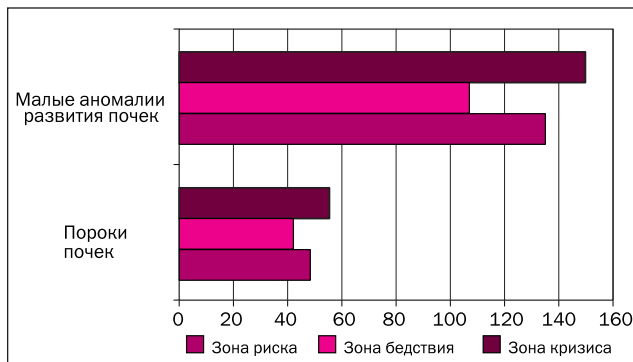
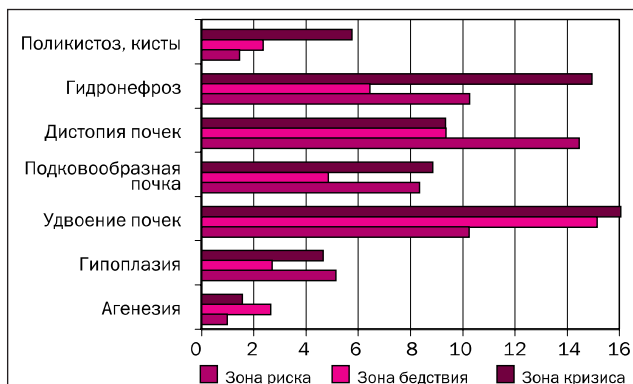
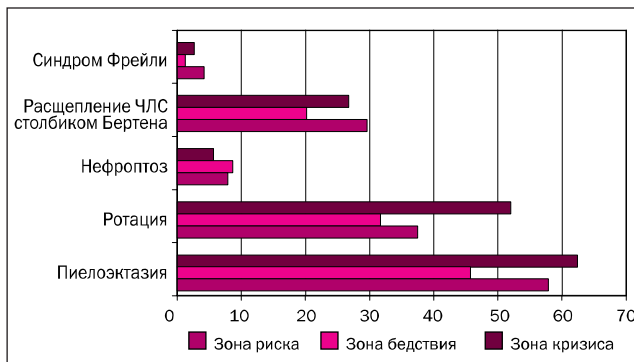


Рис. 2. Распространённость отдельных пороков развития почек у детей в различных эколого-биогеохимических зонах Чувашской Республики по данным ультразвукового скрининга (на 1000 детей от 0 до 18 лет).



ства детей на предмет выявления аномалий развития мочевой системы. В доступной нам литературе о широком ультразвуковом скрининге сообщили китайские учёные Chung-Pin Sheih et al., обследовавшие 132 686 школьников. Авторы выявили 645 случаев аномалий почек, что

Рис. 3. Распространённость малых аномалий развития почек у детей в различных эколого-биогеохимических зонах Чувашской Республики по данным ультразвукового скрининга (на 1000 детей от 0 до 18 лет).



составило 0,5% среди всех обследованных детей. При обследовании 5700 новорождённых в Японии специалистами Masami Tsuchiya et al. врождённые пороки мочевой системы установлены у 198 детей (3,5%). Британские исследователи J.E.S. Scott, J.N.S. Matthews по результатам УЗИ 1061 ребёнка первых месяцев жизни обнаружили аномалии почек у 11 пациентов (1%) [7–10].

Выводы

1. По данным ультразвукового скрининга на территории Чувашской Республики прослеживается более высокая распространённость врождённой почечной патологии по сравнению с другими регионами Российской Федерации: пороки развития — 4,8% среди всего детского населения, малые аномалии развития почек — 12,7%.
2. Частота и структура пороков развития мочевой системы зависит от биогеохимического региона проживания ребёнка.
3. Морфометрические показатели внутренних органов в большей степени коррелируют с ростом.
4. Необходимо проведение обязательного ультразвукового скрининга детям первых месяцев жизни для ранней диагностики пороков развития мочевой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Родионов В.А., Сусликов В.Л., Матвеева Н.А. Здоровье детей на территориях эколого-биогеохимического риска. — Чебоксары: ЧГУ, 2003. — 165 с.
2. Баранов А.А. Окружающая среда и здоровье // Педиатрия. — 1994. — № 5. — С. 5–6.
3. Сусликов В.Л. Геохимические экологические болезни. Атомовиты. — М., 2000. — Т. 2. — С. 672.
4. Емельянова Н.Н. Динамика роста и развития сельских школьников чувашей на рубеже XX и XXI столетий. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Н. Новгород, 2000. — С. 22.
5. Дворяковский И.В. Эхография внутренних органов у детей. — М.: Российская ассоциация врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии, 1994. — С. 455.
6. Мавричева И.С., Дворяковский И.В., Сергеева Т.В. и др. Ультразвуковая диагностика в оценке пиелозектазий у детей //

- Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2002. — № 2. — С. 50–54.
7. Chung-Pin Sheih, Mong-Bing Liu, Cheng-Shen Hung et al. Renal Abnormalities in Schoolchildren // Pediatrics. — 1989. — V. 84, № 6. — P. 1086–1090.
8. Masami Tsuchiya, Mary Hayashida, Takeshi Yanagihara et. al. Ultrasound screening for renal and urinary tract anomalies in healthy infants // Pediatrics International. — 2003. — V. 45. — P. 617–622.
9. Scott J.E.S., Lee R.E.J. Ultrasound screening of newborn urinary tract // Lancet. — V. 338 (8782). — P. 1571.
10. Singh G., White A., Spencer J. Nutrition, Body Size and Kidney Dimensions in Aboriginal Children // Nephrology. — 2000. — V. 5. (Suppl.). — P. 68.
11. Scott J.E.S., Renwick M. Screening for fetal urological abnormalities // BJU International. — 1999. — V. 84. — P. 693–700.

О.А. Солнцева (II место)

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Клиническое значение антифосфолипидных антител и генетических аномалий в системе гемостаза у детей с системной красной волчанкой и ювенильным дерматомиозитом

ТРОМБОФИЛИЯ У ДЕТЕЙ С ДИФFUЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ: СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ (СКВ) И ЮВЕНИЛЬНЫМ ДЕРМАТОМИОЗИТОМ (ЮДМ) МОЖЕТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕНА РЯДОМ ПРИЧИН, В ТОМ ЧИСЛЕ ЦИРКУЛЯЦИЕЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ (АФЛ) И ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА. РАЗВИТИЕ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ — ПРОГНОСТИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫЙ ФАКТОР, ОКАЗЫВАЮЩИЙ ВЛИЯНИЕ НА ТЕЧЕНИЕ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ. НАМИ ОБСЛЕДОВАНО 96 ДЕТЕЙ, 65 — С СКВ, 31 — С ЮДМ. ВСЕМ ДЕТЯМ ОПРЕДЕЛЯЛИ МЕТОДОМ ИФА АНТИКАРДИОЛИПИНОВЫЕ АНТИТЕЛА (АКЛ), АНТИТЕЛА К β_2 -ГЛИКОПРОТЕИНУ 1 (АНТИ- β_2 -ГП1), АНТИТЕЛА К ПРОТРОМБИНУ (АПТ), А ТАКЖЕ ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ (ВА) КОАГУЛЯЦИОННЫМ МЕТОДОМ; КРОМЕ ТОГО, ПРОВОДИЛИ ДНК-ДИАГНОСТИКУ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ (ПЦР) ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ МУТАЦИИ ГЕНА ФАКТОРА V (ФАКТОР V_{ЛЕЙДЕН}), МУТАЦИИ G20210A В ГЕНЕ ПРОТРОМБИНА, ПОЛИМОРФИЗМА ФЕРМЕНТА 5,10-МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФАЛ АНТИКОАГУЛЯНТ (МТГФР). РЕЗУЛЬТАТЫ: ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ АФЛ ПРИ СКВ СОСТАВИЛА 61,5%, ПРИ ЮДМ — 32,2%, ПРИ ТРОМБОТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ БОЛЬШОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИМЕЛИ АКЛ IgG, АНТИ- β_2 -ГП1 IgG ПРИ СКВ И ЮДМ, А ТАКЖЕ ВА ПРИ СКВ. ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕННЫХ МУТАЦИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА СООТВЕТСТВОВАЛА ДАННЫМ ЛИТЕРАТУРЫ. ВЫВОДЫ: ТРОМБОФИЛИЯ ЧАЩЕ ВСЕГО ОБУСЛОВЛЕНА АФЛ ИЛИ СОЧЕТАНИЕМ АФЛ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ АНОМАЛИЯМИ; ПРИ ЮДМ ОСОБОЕ МЕСТО ЗАНИМАЮТ ИЗОЛИРОВАННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ТРОМБОФИЛИЯ, СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, ЮВЕНИЛЬНЫЙ ДЕРМАТОМИОЗИТ, АНТИФОСФОЛИПИДНЫЕ АНТИТЕЛА, ВОЛЧАНОЧНЫЙ АНТИКОАГУЛЯНТ, МУТАЦИЯ ЛЕЙДЕН (LEIDEN), G20210 A ПРОТРОМБИН, МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФАЛ АНТИКОАГУЛЯНТ.

Контактная информация:

Солнцева Ольга Анатольевна,
лаборант-исследователь лаборатории
иммунопатологии детского возраста
ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19,
тел. (495) 248-46-22

Данное исследование выполнено на кафедре иммунопатологии детского возраста ММА им. И.М. Сеченова под руководством проф. Н.С. Подчерняевой, с участием докторов О.В. Шпитонковой и Г.М. Рабиевой.

Проблема тромбофилии актуальна для многих областей медицины, с ней сталкиваются врачи разных специальностей, в том числе и педиатры. Причины тромбофилии чрезвычайно разнообразны. При диффузных заболеваниях соединительной ткани, таких как, системная красная волчанка (СКВ) и ювенильный дерматомиозит (ЮДМ), тромбофилия чаще всего обусловлена циркулирующими антифосфолипидными антителами (АФЛ) и генетическими аномалиями в системе свёртывания крови.

O.A. Solntseva

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Clinical significance of antiphospholipid antibodies and gene mutations in hemostasis of children with systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis

THROMBOPHILIA IN CHILDREN WITH DIFFUSE CONNECTIVE TISSUE DISORDERS AS SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) AND JUVENILE DERMATOMYOSITIS (JDM) COULD ARISE FROM VARIOUS CAUSES INCLUDING PERIPHERAL BLOOD CIRCULATION OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES (APH) AND GENETIC MUTATIONS IN THE SYSTEM OF HEMOSTASIS. THROMBOSIS IS A SERIOUS AND PROGNOSTICALLY UNFAVORABLE COMPLICATION THAT HAS NEGATIVE IMPACT ON THE UNDERLYING DISEASE COURSE. THE STUDY INCLUDED 96 CHILDREN, 65 OF THEM HAD DIAGNOSED SLE AND THE OTHER 31 HAD JDM. THE ELISA METHOD WAS USED TO DETECT ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES, COAGULATION METHOD WAS USED TO DETECT LUPUS ANTICOAGULANT (LAC) AND ANTIBODIES TO CARDIOLIPINS (ANTICL), β_2 -GLYCOPROTEIN 1 (ANTI- β_2 -GP 1) AND PROTHROMBIN (APT). THE PCR METHOD (DNA DIAGNOSTICS) WAS USED TO DETECT DNA MUTATIONS AS FACTOR V_A RESISTANCE TO OF ACTIVATED PROTEIN C (LEIDEN), G20210A PROTHROMBIN GENE MUTATION, 5,10 METHYLEN-TETRAHYDROFOLATE REDUCTASE (MTHFR) GENE POLYMORPHISM. THE INCIDENCE OF APL ANTIBODIES WAS REGISTERED IN 61.5% PATIENTS WITH SLE AND IN 32.2% OF PATIENTS WITH JDM. ACL IgG, ANTI- β_2 -GP 1 IgG WERE CLINICALLY SIGNIFICANT IN THROMBOTIC EVENTS IN PATIENTS WITH SLE AND JDM, AND SO WAS LAC IN PATIENTS WITH SLE. THE PREVALENCE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM MUTATIONS IS CONCORDANT WITH REPORTED DATA. CONCLUSION: THROMBOPHILIA IS FREQUENTLY ASSOCIATED WITH APL ANTIBODIES OR COMBINATION OF APL ANTIBODIES WITH GENETIC ABNORMALITIES. SOLE GENETIC MUTATIONS ARE SALIENT IN PATIENTS WITH JDM.

KEY WORDS: THROMBOPHILIA, SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, JUVENILE DERMATOMYOSITIS, ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES, LUPUS ANTICOAGULANT, LEIDEN, G20210A PROTHROMBIN, METHYLEN-TETRAHYDROFOLATE REDUCTASE.

Симптомокомплекс, включающий тромбоз при наличии антител к фосфолипидам (ФЛ) и фосфолипидсвязывающим протеинам, в настоящее время называют термином антифосфолипидный синдром (АФС).

В развитии концепции АФС было пройдено немало этапов. Истоки изучения относят к началу прошлого века, однако только в 1986 г. английский ревматолог G. Hughes, объединив все ранее полученные результаты клинических и диагностических исследований, предположил существование особого клинико-лабораторного синдрома, включающего тромбоз, спонтанные аборт и церебральные нарушения. Впоследствии данный синдром был назван антифосфолипидным, а в 1994 г. на Международном симпозиуме, посвящённом антифосфолипидным антителам, M. Khamashta и R. Asherson предложили АФС обозначать синдромом Hughes.

В 1998 г. на VIII Международном симпозиуме, посвящённом антифосфолипидным антителам (Саппоро, Япония), были согласованы предварительные классификационные критерии достоверного АФС. Через год они были опубликованы в журнале «Arthritis and Rheumatism» [1] (табл. 1).

Таблица 1. Предварительные классификационные критерии достоверного антифосфолипидного синдрома*

Клинические критерии
1. Сосудистые тромбозы: один или более эпизодов тромбоза артерий, вен или небольших сосудов в любых тканях или органах. Тромбоз (за исключением поверхностных вен) должен быть подтверждён визуализирующими или доплеровскими методами, либо гистологическим исследованием
2. Патология беременности:
а. одна или более необъяснимая гибель плода в первые 10 нед беременности при его нормальной морфологической структуре, подтверждённой ультразвуковым обследованием или непосредственным морфологическим исследованием плода после его гибели;
ИЛИ
б. один или несколько преждевременных родов морфологически нормальным плодом до 34-й недели беременности из-за тяжёлой преэклампсии или эклампсии вследствие тяжёлой плацентарной недостаточности;
ИЛИ
в. три или более необъяснимых спонтанных аборта в первые 10 нед беременности, не связанные с анатомическими изменениями матки и гормональными нарушениями у беременной, а также хромосомной патологией у родителей
Лабораторные критерии
1. Наличие в крови умеренных или высоких титров антител к кардиолипину (IgG или IgM) при двух или более исследованиях (ИФА), проведённых с интервалом не менее 6 нед
2. Наличие положительного волчаночного антикоагулянта при двух или более исследованиях, проведённых с интервалом не менее 6 нед по методике рекомендованной Международным обществом по тромбозам и гемостазу (Научный подкомитет по волчаночному антикоагулянту /фосфолипидзависимым антителам)

* Достоверный АФС диагностируют при наличии по крайней мере одного клинического и одного лабораторного критерия.

Выделяют несколько клинических вариантов АФС. Первичный АФС развивается у лиц без какой-либо иной известной аутоиммунной патологии. К первичному АФС относят случаи синдрома Снеддона (сочетание цереброваскулярных нарушений и сетчатого ливедо), при котором обнаруживают аФЛ [2]. Вторичный АФС возникает на фоне других аутоиммунных заболеваний, чаще всего СКВ, реже — ЮДМ, ревматоидного артрита, болезни Шёгрена. Вторичный АФС также может развиваться при онкологических, инфекционных заболеваниях и др. Катастрофический АФС — крайне редкий вариант, впервые описанный в 1992 г. R.A. Asherson [3]. Данный вариант характеризуется мультиорганным тромбозом и развивается в течение от нескольких часов до 7 сут. Более чем в 50% случаев катастрофический АФС приводит к летальному исходу.

аФЛ — гетерогенное семейство аутоантител, принадлежащих к различным изотипам (IgG, IgM, IgA). Клиническая значимость продукции аФЛ определяется тем, что ФЛ и фосфолипидсвязанные белки являются основным структурным компонентом клеточных мембран (эндотелия, тромбоцитов, эритроцитов, нейронов, трофобластов и др.) и играют важную роль в коагуляционном каскаде. В 80-е годы XX века при разработке иммуоферментного метода для определения аФЛ в качестве антигена использовали отрицательно заряженный фосфолипид — кардиолипин (КЛ), позволяющий определить антитела к кардиолипину (аКЛ). До настоящего времени именно КЛ чаще всего применяют в иммуоферментных диагностических системах. Нарастание титра антител — чувствительный и специфичный лабораторный тест, характеризующий риск возникновения тромботических осложнений (табл. 2).

Таблица 2. Частота выявления разных изотипов аКЛ у больных СКВ

Антитела	Данные литературы*, %	Собственные данные, %
IgG	39–44	20–55
IgA	17–57	—
IgM	5–33	10–15

β_2 -Гликопротеин 1 (аполипопротеин Н) — кофактор, который необходим, чтобы в крови произошло взаимодействие аФЛ с ФЛ. Некоторые антитела взаимодействуют с кофакторными белками в отсутствие ФЛ. Исследование антител к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1) имеет одинаковую с аКЛ чувствительность в отношении диагностики тромбоза (57%), но более высокую специфичность (82%). Положительная прогностическая значимость этого теста составляет 29%, а чувствительность — 24%. Анти- β_2 -ГП1 — хороший маркер тромбозов, так как они связывают фиксированный на эндотелиальной мембране кофактор (β_2 -гликопротеин 1) и приводят к активации эндотелия. Это сопровождается экспрессией молекул адгезии, секрецией цитокинов, усилением метаболизма простагличина, что в целом и создаёт прокоагулянтное состояние (табл. 3).

Таблица 3. Таблица 3. Частота выявления разных изотипов анти- β_2 -ГП1

Антитела	Данные литературы*, %	Собственные данные, %
IgG	58	10–55
IgA	67	—
IgM	42	20–30

* Решетняк Т.М. и соавт., 1998.

Протромбин (фактор II) — витамин К-зависимый гликопротеин, синтезируемый в печени и участвующий в свёртывании крови. Протромбин обеспечивает создание на мембране повреждённых клеток комплекса факторов Va, Ха и фосфолипидов. В результате в присутствии ионов Са образуется протромбиназный комплекс, который осуществляет расщепление протромбина до тромбина, что в дальнейшем приводит к превращению фибриногена в фибрин. Протромбин, как правило, является кофакторным белком для аФЛ, которые пролонгируют *in vitro* фосфолипидзависимые коагуляционные тесты; их называют волчаночным антикоагулянтом (ВА). Предполагают, что связывание протромбина с ФЛ клеточных мембран увеличивается в присутствии антител к протромбину (аПТ), в результате чего другие факторы коагуляции не могут связаться с ФЛ, возможно, этим и объясняется удлинение времени фосфолипидзависимых коагуляционных тестов. Существует и другая точка зрения, согласно которой протромбин при наличии антител перекрёстно реагирует с плазминогеном, вследствие чего фибриноген не может быть расщеплён в фибрин. В связи с этим можно полагать, что существует два различных вида аПТ, которые могут усиливать или ингибировать свёртывание крови [4] (табл. 4).

Таблица 4. Частота выявления разных изоформ аПТ

Антитела	Данные литературы*, %	Собственные данные, %
IgG	14,6–18,2	10–15
IgM	12,2–27,3	0–5

* Bertolaccini M.L. et al., 1998

аПТ и β_2 -ГП1 являются различными видами аФЛ, они обладают разной антигенной специфичностью, не реагируют перекрёстно, по-разному влияют на фосфолипидзависимые коагуляционные тесты и имеют различное клиническое значение.

ВА относится к IgG и представляет собой гетерогенную группу антител против отрицательно заряженных ФЛ. Свое название он получил в связи с тем, что оказывает влияние на фосфолипидзависимые коагуляционные тесты и впервые был выявлен у больных СКВ. ВА обнаруживают в коагуляционных тестах по удлинению у больных активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), при этом у них отсутствуют выраженные проявления кровоточивости и в то же время у 30% может развиваться тромбоз, то есть имеет место парадоксальная реакция — удлинение АЧТВ и развитие тромбоза. Механизм развития тромбоза у больных с ВА точно не установлен, однако известно, что аФЛ снижают продукцию простагландин эндотелиальными клетками за счёт ингибирования фосфолипазы A2 и протеина S, и таким образом, создают предпосылки к тромбообразованию. Частота выявления ВА при СКВ составляет 20% (собственные данные) (табл. 5).

Генетические аномалии в системе свёртывания крови также могут быть причиной тромбофилических состояний. Описано более 1500 различных мутаций в системе гемостаза, однако в европейской популяции наиболее распространены три из них.

- Резистентность фактора Va к активированному протеину С (фактор V_{Лейден}).
- Мутация G20210A в гене протромбина.
- Полиморфизм фермента 5,10-метилентетрагидрофолат редуктазы (МТГФР).

Таблица 5. Лабораторная диагностика аФЛ

Метод	аФЛ
ИФА	аКЛ, анти- β_2 -ГП1
Коагуляционный тест	ВА, антитела к протромбину, к факторам V, X, удлинение АЧТВ, КВС и др.
АТ, не выявляемые стандартными методами	АТ к протромбину, АЭКА, протеинам С и S, тромбомодулину, аннексину и др.

Одна из наиболее частых генетически обусловленных тромбофилий — резистентность фактора Va к активированному протеину С (APC). Несмотря на то что резистентность к APC может быть приобретённой, в большинстве случаев она связана с врождённым полиморфизмом фактора V. Было установлено, что единственная точечная мутация в экзоне 10 гена фактора V человека — основная причина устойчивости активированного фактора Va к активированному протеину С. В результате данной мутации, названной мутацией Лейден (Leiden), происходит замена G на A в положении 1691 вышеупомянутого гена, что в свою очередь приводит к замещению Arg-506 на Gln в полипептидной цепи фактора V. При этом полипептид утрачивает один из сайтов расщепления APC, что приводит к формированию APC-резистентности (APC-R), сопровождаемой повышенной свёртываемостью крови. Даже при адекватном количестве и качестве протеина С, протеина S, ATIII антитромботический регуляторный комплекс становится неэффективным. Гетерозиготную мутацию G1691A фактора V, согласно данным Л.И. Патрушева и соавт., обнаруживают у 20% больных с тромботическими осложнениями [5]. В европейской популяции преобладает гетерозиготное носительство — 3–5%. Данная мутация ассоциирована с риском венозных тромбозов, хотя нельзя исключить её роль в развитии и артериальных тромбозов [6]. При исследовании больных СКВ было выявлено, что наличие мутации Лейден увеличивает риск возникновения тромбоза у больных по сравнению с больными без данной мутации (OR=20,1) [7].

Вторая по частоте в европейской популяции мутация, ассоциированная с тромбозами, — мутация G20210A в гене протромбина, локализуемая в некодирующей части гена и не вызывающая изменения фермента, но приводящая к повышению его концентрации в плазме крови. Риск возникновения тромбоза при этой мутации возрастает почти в 3 раза [7]. Согласно данным мультицентрового исследования, проведённого в 9 странах и включившего 5527 пациентов, гетерозиготная мутация была выявлена в Южной Европе у 3%, в Северной Европе — у 1,7% [8]. Согласно данным ряда авторов мутация протромбина G20210 помимо тромбоза глубоких вен может быть причиной цереброваскулярных заболеваний [9]. Для лабораторной диагностики принципиальное значение имеет тот факт, что в отличие от мутации Лейден, при которой резистентность фактора Va к активированному протеину С может быть определена и коагуляционными методами, аномалию протромбина можно подтвердить только молекулярным тестированием (ПЦР) [10].

Генетический полиморфизм вне свёртывающего каскада также может увеличивать риск тромбоза. Воспаление эндотелиальной выстилки в связи с увеличением концентрации гомоцистеина ассоциировано с повышением риска как венозного, так и артериального тромбоза. Одна

из наиболее частых причин наследственной гипергомоцистеинемии — дефект реметилирования: появление мутантной формы фермента МТГФР. Гетерозиготную мутацию МТГФР наблюдают наиболее часто. По данным американских авторов, полиморфизм гена МТГФР выявляют у 20%. Гипергомоцистеинемия сама по себе является мультифакториальным процессом, с вовлечением генетических и негенетических аспектов метаболизма гомоцистеина. Гипергомоцистеинемия понижает тромборезистентность, что способствует повышенному тромбообразованию [10]. Увеличение концентрации гомоцистеина в плазме крови повышает агрегационную способность тромбоцитов и их адгезивные свойства. За счёт понижения активности АТIII и эндогенного гепарина под влиянием гипергомоцистеинемии увеличивается активность тромбина. Под действием гомоцистеина повышается активация фактора V и протромбина. Активация этих белков связана с воздействием гомоцистеина на протеин C [11]. Угнетение синтеза тромбомодулина ингибирует тромбомодулин-зависимую активацию протеинов C и S, обладающих антикоагулянтной активностью. Гипергомоцистеинемия повышает активность V и XII факторов свёртывания крови. Под влиянием повышенных концентраций гомоцистеина снижается связывание аннексина II, тканевого активатора плазминогена, с рецепторами эндотелиальных клеток. Перечисленные изменения способствуют тромбообразованию.

Целью нашего исследования стало определение частоты и клинического значения аФЛ и генетических аномалий в системе гемостаза у больных СКВ и ЮДМ.

Задачи

1. Определить наиболее клинически значимые аФЛ при тромбофилии.
2. Выявить частоту генетических аномалий в системе свёртывания крови.
3. Определить причины тромбофилии у больных СКВ и ЮДМ.

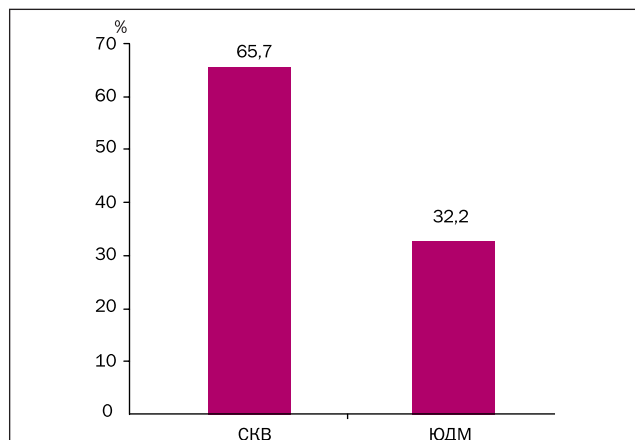
ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С 2003 по 2005 гг. нами было обследовано 96 детей в возрасте от 4 до 18 лет, из них 65 — с СКВ, 31 — с ЮДМ. У всех детей проводили определение аФЛ (аКЛ, анти- β_2 -ГП1, аПТ) методом ИФА и ВА коагуляционным методом с применением специфических тестов. Всем детям также была проведена ДНК-диагностика трёх вышеуказанных генетических аномалий в системе гемостаза методом ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Тромбофилические состояния при СКВ выявлены у 35 (65,7%) детей, при ЮДМ у 10 (32,2%) (рис. 1).

Рис. 1. Частота тромбофилических состояний при СКВ и ЮДМ, %



Спектр тромботических изменений в тканях и органах при СКВ представлен на рис. 2, при ЮДМ — на рис. 3. Характерные клинические проявления тромбофилических состояний — ладонный и подошвенный тромбоваскулит, сетчатое ливедо — представлены на рис. 4–7.

Частота обнаружения аФЛ при СКВ составила 61,5%, а при ЮДМ — 32,2%. При тромбофилии наиболее часто выявляли аКЛ IgG: при СКВ — в 55%, при ЮДМ — в 20%; анти- β_2 -ГП1 IgM и IgG при СКВ (30 и 55% соответственно)

Рис. 2. Спектр тромботических изменений при СКВ

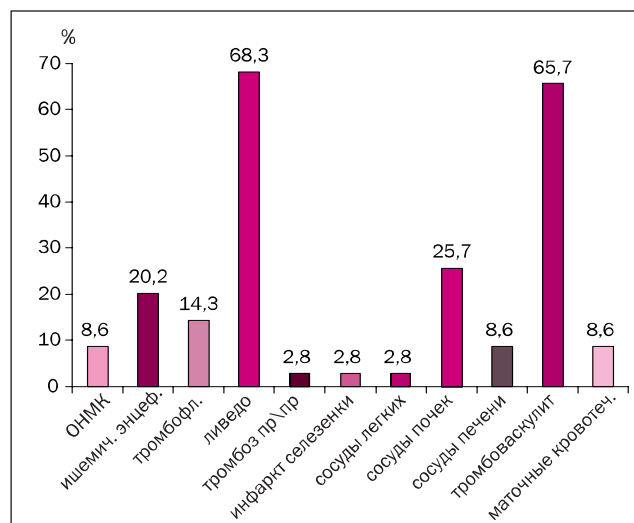


Рис. 3. Спектр тромботических изменений при ЮДМ

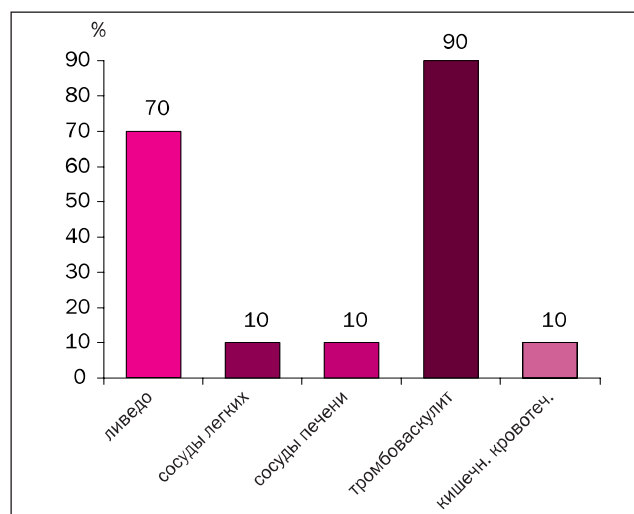


Рис. 4. Ладонный тромбоваскулит, дигитальный некроз



Рис. 5. Подошвенный тромбоваскулит с пренекрозами и некрозами



Рис. 6. Подошвенный тромбоваскулит с некрозами и вторичным бактериальным инфицированием



Рис. 7. Сетчатое ливедо



и анти- β_2 -ГП1 IgM при ЮДМ (20%); аПТ IgG выявлены при СКВ и ЮДМ в 15 и 10% соответственно. ВА обнаружен только у больных СКВ (в 20% случаев). При генетическом обследовании больных гомозиготных вариантов мутации гена фактора V ($V_{\text{Лейден}}$) выявлено не было. Гетерозиготные варианты выявлены у 2 детей с СКВ (3,03%) и у 1 — с ЮДМ (3,2%) (рис. 8). Следует отметить, что всем детям проводили исследование системы протеина С, патологии выявлено не было.

Рис. 8. Частота мутации гена фактора V ($V_{\text{Лейден}}$), %

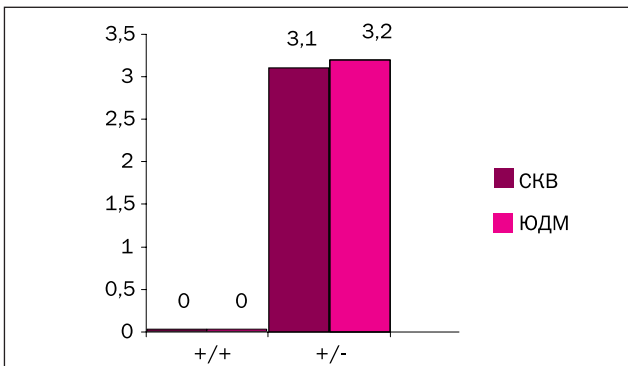


Рис. 9. Частота мутации G20210A в гене протромбина, %

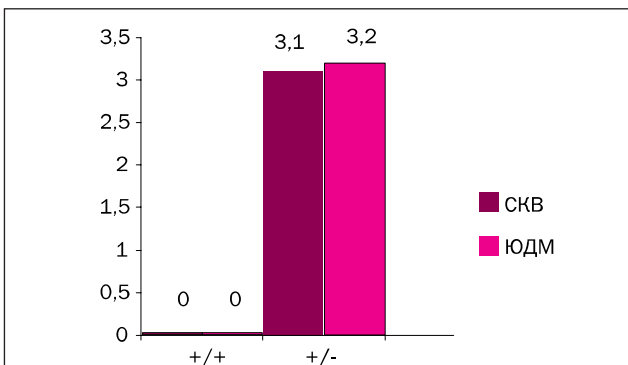
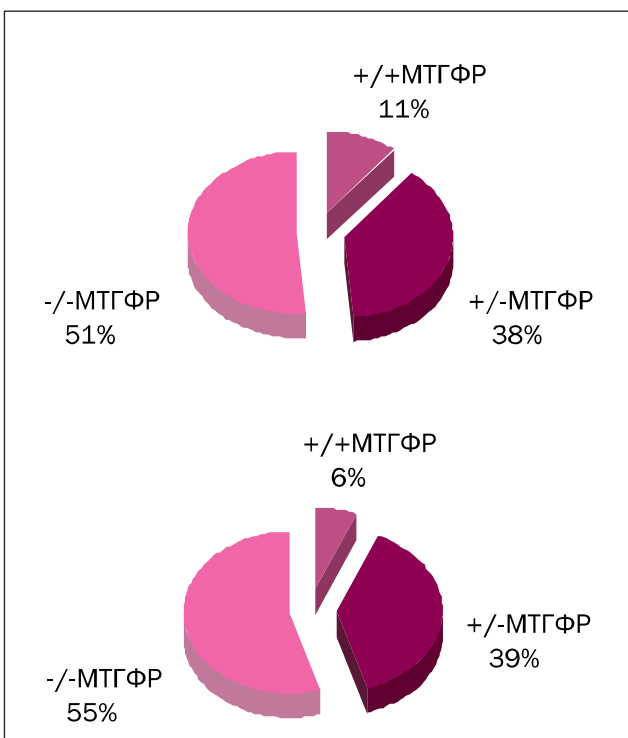


Рис. 10. Частота гомо- и гетерозиготных форм мутаций гена МТГФР при СКВ и ЮДМ, %



Среди обследованных больных гомозиготных вариантов мутации G20210A в гене протромбина выявлено не было. Гетерозиготные варианты обнаружены у 2 детей с СКВ (3,03%) и у 1 — с ЮДМ (3,2%) (рис. 9). Гомо- и гетерозиготные варианты мутаций в гене МТГФР при СКВ выявлены в 48,5%, при ЮДМ — в 45,2%. Гомозиготный вариант обнаружен у 7 (10,6%) детей с СКВ и 2 (6,45%) с ЮДМ, гетерозиготный — у 25 (37,9%) и 12 (38,7%) соответственно (рис. 10).

Нами проведён анализ причин тромбофилических состояний у детей с СКВ и ЮДМ, в результате которого мы выделили 4 группы. В группе 1 тромбофилия была обусловлена наличием аФЛ: 38,5% при СКВ и 30% при ЮДМ. В группе 2 тромбофилия вызвана сочетанием аФЛ и генетических аномалий в системе гемостаза: 38,5% — СКВ, 30% — ЮДМ. Ряд исследователей выделяют группу больных с АФС и генетическими мутациями, как группу особого риска развития тромбоза, нуждающихся в серьёзной антикоагулянтной терапии [12, 13]. В группе 3 тромбофилия была обусловлена генетическими факторами: 11,5% — СКВ и 20% — ЮДМ. В группу 4 вошли больные с неустановленной нами причиной тромбофилии: 11,5% — СКВ, 10% — ЮДМ (рис. 11).

В результате проведённой нами работы по выявлению причин тромбофилии можно сделать следующие выводы.

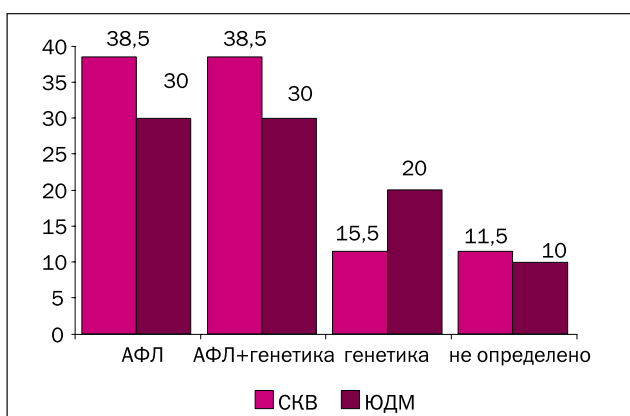
1. Наиболее клинически значимые аФЛ: при СКВ — аКЛ IgG, анти- β_2 -ГП1 IgG и ВА; при ЮДМ — аКЛ IgG, анти- β_2 -ГП1 IgM.

2. У половины обследованных больных СКВ и ЮДМ присутствуют генетические аномалии, обуславливающие тромбофилию:

- полиморфизм в гене фермента МТГФР: 48,5% при СКВ и 45,2% при ЮДМ;
- мутация гена фактора V (Лейден) — 3,1%, мутация G20210A в гене протромбина — 3,2%. Частота данных мутаций соответствует таковой в европейской популяции.

3. Причинами тромбофилических состояний чаще всего становятся аФЛ или сочетание аФЛ с генетическими аномалиями; тем не менее при ЮДМ особое место занимают

Рис. 11. Частота аФЛ и генетических мутаций при тромбофилических состояниях, %



изолированные генетические аномалии, наблюдаемые в 2 раза чаще, чем при СКВ.

По нашим данным у 11,5% больных СКВ и 10% ЮДМ причина тромбофилии остаётся неизвестной. Как указывалось ранее, описано более 1500 генетических аномалий в системе гемостаза, существует широкий спектр антифосфолипидных антител, кроме того, патология в тромбоцитарном звене гемостаза также может стать непосредственной причиной тромбофилии.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости иммунологического и генетического обследования больных с СКВ и ЮДМ, что позволит выделить группу риска по развитию тромботических осложнений и проводить адекватную профилактическую терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wilson W.A., Gharavi A.E., Koike T. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome // *Arthritis Rheumat.* — 1999. — V. 42. — P. 1309–1311.
2. Калашникова Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома. — М.: Медицина, 2003. — С. 255.
3. Asherson R.A. The catastrophic antiphospholipid antibody syndrome. (Editorial.) // *J. Rheumatol.* — 1992. — V. 19. — P. 508–512.
4. Von Landenberg P., von Landenberg C., Scholmerh J., Lacner K.G. Antiphospholipid syndrome. Pathogenesis, molecular basis and clinical aspects // *Med. Clin.* — 2001. — V. 96. — P. 331–342.
5. Патрушев Л.И., Коваленко Т.Ф. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов. — М., 2003. — С. 70–71.
6. Besnier R., Frances C., Ankri A. et al. Factor V Leiden mutation in Sneddon syndrome // *Lupus.* — 2003. — V. 12. — P. 406–408.
7. Topaloglu R., Akierli C., Bakaloglu A. et al. Survey of factor V Leiden and prothrombin gene mutations in SLE // *Clin. Rheumatol.* — 2001. — V. 20. — P. 259–261.
8. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилические состояния в акушерской практике. Научное издание. — М.: РУССО, 2001. — С. 704.
9. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE) // *Lancet.* — 1996. — V. 348. — P. 1329–1339.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М., 2001. — С. 280.
11. Hajjar K.A., Homocysteine: a sulfurous fire // *J. Clin. Invest.* — 2001. — V. 107. — P. 663–664.
12. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation // *Arch. Intern. med.* — 1994. — V. 154. — P. 1449–1457.
13. Решетняк Т.М., Патрушев Л.И., Стукачева Е.А. Мутации Лейден, G2021A в гене протромбина и антифосфолипидные антитела при СКВ и АФС // *Тер. Арх.* — 2000. — Т. 72, № 5. — С. 34–38.

Анализ уровня физического развития учащихся школ г. Самары и Самарской области

О.В. Щербицкая (II место)

Самарский государственный медицинский университет

В настоящее время особую тревогу вызывает то обстоятельство, что наряду со снижением в течение последнего десятилетия показателей рождаемости также происходит неуклонное снижение качественных показателей состояния здоровья и физического развития детей. Физическое развитие наряду с рождаемостью, заболеваемостью и смертностью является одним из показателей уровня здоровья населения. Процессы физического и полового созревания взаимосвязаны и отражают общие закономерности роста и развития, но в то же время существенно зависят как от генетических, так и от средовых факторов, таких, как сбалансированное питание, двигательная активность, достаточный сон, эмоциональное состояние ребёнка, заболеваемость, климатогеографические условия проживания. Вероятность возникновения заболевания тем выше, чем значительнее нарушения в физическом развитии.

Определение функциональных показателей (жизненной ёмкости легких и мышечной силы) вместе с антропометрическими данными в наибольшей степени отражают морфофункциональное состояние организма.

Целью исследования стало изучение возрастно-половых закономерностей развития и состояния здоровья 826 школьников в возрасте 7–17 лет, обучающихся в общеобразовательных школах городского и сельского типа, при проведении углублённого медицинского осмотра. Анализируя сведения по основным видам заболеваний, можно констатировать, что у школьников образовательных учреждений города имеют место худшие показатели, чем у сверстников из области. Наиболее часто наблюдаются нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата (78 и 26,5% соответственно), на втором месте нарушения зрения (16,1 и 12,6% соответственно), затем заболевания центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Анализ распределения по группам здоровья при поступлении в школу показал, что дети с I группой здоровья составляют 27,6% в городских учреждениях и 56,4% в сельских, дети со II группой здоровья соответственно 58 и 35,6%, в III группу здоровья вошли 14,4% первоклассников города и 7% школьников села. По окончании школы количество учащихся с I группой здоровья значительно снижается, до 28,6% в сельских образовательных учреждениях. В городе этот показатель составляет 27,5%, превалирующей становится II группа — 42,5 и 60,7%, возрастает и количество

подростков с III группой здоровья — 29,9 и 10,7%. Нередко у таких детей выявляют дисгармоничность физического развития (31,8%), неудовлетворительную общую выносливость (17%), снижение функциональных показателей (жизненной ёмкости лёгких — у 38,7%, мышечной силы кисти — у 37,5%). К окончанию школы увеличивается в 1,4 раза количество детей и подростков с хроническими заболеваниями. Следует отметить, что количество девушек с хронической патологией составляет 14,2%, а юношей — 5,8%; группа абсолютно здоровых девушек в 3 раза меньше, чем юношей.

Антропометрические данные большинства школьников находились в средних пределах, что соответствует мезосоматическому типу (82,3%). Мальчики 7 лет имели более высокие массо-ростовые показатели по отношению к девочкам того же возраста. Дети с микро- и макросоматическим развитием составляют приблизительно 20% от общего количества школьников, из них 1/2 гармонично развитых. Прослеживается тенденция уменьшения гармоничности развития детей и подростков с возрастом: количество детей с гармоничным развитием в 7–8 лет составляет 59,9%, к 11–12 годам этот показатель снижается до 45%. У 17% подростков выявлена дисгармоничность развития, у юношей преимущественно за счёт астенизации, а у девушек в ряде случаев преобладает избыточная масса тела. Дети с резко дисгармоничным развитием составляют 6,3%.

Количество детей и подростков с функциональными показателями ниже среднего составляет 51,2%, преимущественно за счёт снижения мышечной силы. При этом наибольшее снижение выявлено в начальной школе у мальчиков, а по окончании школы у девушек, в то же время в средней школе различий найдено не было. У юношей в 85% случаев показатели жизненной ёмкости лёгких и мышечной силы выше среднего. В начальной школе разница в функциональных показателях среди учащихся сельской местности и города незначительная, а по окончании школы городские школьники имеют лучшие результаты.

Таким образом, на фоне сохранения основных характеристик ростовых процессов выявлены негативные тенденции уменьшения количества гармонично развитых школьников, снижения функциональных показателей, а также увеличения количества детей и подростков со II и III группой здоровья к моменту окончания школы.

Клиническое значение исследования состава свободной фракции полиненасыщенных жирных кислот в сыворотке крови и системы антиоксидантной защиты крови у новорождённых различного гестационного возраста

Е.А. Агафонова (III место)

Казанский государственный медицинский университет,
Детская республиканская клиническая больница, Казань.

Целью исследования стало изучение особенностей состава свободной фракции полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) классов омега-3 ($\omega 3$) и омега-6 ($\omega 6$) в сыворотке крови и сопоставление этих данных с показателями антиоксидантной защиты (АОЗ) у новорождённых различного гестационного возраста.

Образцы крови были взяты в течении неонатального периода у новорождённых и их матерей. Гестационный возраст детей находился в пределах от 28 до 36 нед. Группу сравнения составили 10 условно здоровых доношенных детей. ПНЖК определяли методом газожидкостной хроматографии в 30 парах мать–новорождённый. Средние значения концентраций длинноцепочечных ПНЖК представлены как доля (%) от общей концентрации ПНЖК. Исследование общей антиоксидантной емкости (АОЕ) свежей гепаринизированной крови проводили методом гальваностатической кулонометрии у 16 детей.

ПНЖК были выявлены в пропорциональных соотношениях в плазме новорождённых и их матерей, что в первую очередь доказывает их плацентарную проницаемость. Высокое процентное отношение свободной фракции длинноцепочечных ПНЖК к общему содержанию ПНЖК подтверждает дифференцированный плацентарный транспортный механизм для физиологически важных кислот. В наших исследованиях была обнаружена обратная корреляционная связь между содержанием свободной арахидоновой кислоты (АК) и массой тела при рождении у детей с одинаковым содержанием линолевой кислоты в плазме. В связи с этим мы предположили возрастание конкурентных взаимоотношений в метаболизме жирных кислот класса $\omega 3$ над $\omega 6$ в более старшем гестационном возрасте, а также включением АК в структурные липиды головного мозга, сетчатки и других тканей. Доказано, что становление механизмов АОЗ происходит в первые дни жизни ребёнка, и её активность едина в условиях физиологической нормы. Выявлена обратная зависимость между активностью АОЗ и геста-

ционным возрастом ребёнка. Показатели АОЕ крови недоношенных были статистически значимо ниже, чем в группе сравнения, и находились в пределах от $21,4 \pm 0,3$ до $35,9 \pm 0,4$ кКл/л ($p < 0,05$). Индивидуальный анализ 5 случаев, характеризовавшихся крайне низкими значениями АОЕ, не обнаружил каких-либо особенностей течения беременности, но течение неонатального периода сопровождалось чрезмерными неблагоприятными воздействиями, что привело к быстрой дезадаптации, подтверждённой снижением концентрации длинноцепочечных ПНЖК в сыворотке крови новорождённых. Более высокое содержание АК в сочетании с установленным снижением АОЕ крови у глубоко недоношенных детей является неблагоприятным фактором в период адаптации, протекавший с осложнениями в виде воспалительных процессов (пневмония, менингоэнцефалит, энтероколит, перитонит). У детей с тяжёлыми формами синдрома дыхательных расстройств и поражениями ЦНС также отмечали напряжённость системы АОЗ, выражавшуюся в постепенном снижении АОЕ крови. Обнаружена взаимосвязь между АОЕ крови и содержанием в ней кислорода. В связи с чем, на наш взгляд, рационально применять более информативную методику определения АОЕ наряду с оксигенацией крови, так как она не зависит от функционального состояния носителей кислорода. Следует подчеркнуть, что использованный нами метод регистрации АОЕ высокочувствителен, отражает быстро протекающие сдвиги равновесия в АОС, позволяет интегрально оценивать их направленность и выраженность даже без учёта компонентов равновесия и может служить скрининг-тестом для своевременного выявления патологических состояний. Таким образом, несовершенство процессов адаптации недоношенных детей на клеточном уровне является одной из причин диссоциации в состоянии функциональных систем, обуславливающей тяжесть патологического процесса, и требует обязательной коррекции на ранних этапах роста и развития ребёнка.

Состояние нервной системы у новорождённых и детей раннего возраста в зависимости от содержания аутоантител к белкам нервной ткани в сыворотке крови у матерей во время беременности

М.В. Беседина (III место)

Московский государственный медико-стоматологический университет

Проблема перинатальных поражений нервной системы занимает одно из важных мест в современной медицине. Заболевания нервной системы, приводящие к инвалидизации и дезадаптации детей, в 70–80% случаев обусловлены воздействием перинатальных повреждающих факторов. Ранняя диагностика и лечение в период интенсив-

ного созревания и развития нервной системы во многом влияют и определяют исходы данной патологии. Достигнутые в последнее десятилетие успехи в иммунохимии, связанные с изучением аутоантител беременной, переносимых плоду, явились новым этапом и определили новые подходы в пренатальной диагностике.

Забор крови проводили трёхкратно у 157 женщин на 7–8, 14–15- и 21–23-й неделях беременности для определения аутоантител к основному белку миелина, белку S100, фракциям анионных негистоновых белков хроматина (-ACBP-C; от Anion Chromatin-binding Proteins Complex) и мембранных белков (MP-C; Membrane Proteins Complex) головного мозга. Определение аутоантител к указанным белкам проводили с помощью твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ЭЛИ-П-Тест-1 (ООО «Биофарм-тест», Россия). Полученные результаты оценивали в процентах относительно реакции сыворотки-эталоны (входящей в состав набора), выраженной в единицах оптической плотности.

Образцы сыворотки относили к нормореактивным, если концентрация всех исследуемых аутоантител не выходила за пределы от –25 до 30% относительно реакции сыворотки-эталоны. Гиперреактивными считали образцы сыворотки, где концентрации хотя бы двух видов определяемых аутоантител превышали 30% относительно реакции сыворотки-эталоны и при этом ни один из определяемых показателей не был ниже –25%. Гипореактивными считали образцы сыворотки, в которых концентрации минимум двух видов определяемых аутоантител были ниже –25% относительно реакции сыворотки-эталоны и при этом ни один из определяемых показателей не был выше 30%.

В зависимости от динамики исследуемых аутоантител женщины и их дети были разделены на 5 групп. Характеристика групп приведена по мере изложения материала. В процессе обследования детей в соответствии с поставленными задачами был использован комплекс клинических, лабораторных и функциональных методов исследования. Детей наблюдали в кабинете катмнеза ГКБ № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы, а также в поликлиниках и клинко-диагностических центрах по месту жительства.

Результаты нашего исследования показали, что у детей от матерей с физиологическим уровнем аутоантител в период от 7-й по 23-ю недели беременности (группа 1) частота перинатальных поражений ЦНС была ниже ($p=0,01$) по сравнению с группами 2, 4 и 5. Таким образом, наши исследования доказали, что содержание аутоантител в пределах физиологического уровня обеспечивает нормальное развитие плода и рождение здорового ребёнка, что согласуется с данными литературы.

В структуре заболеваний детей от матерей с повышенной концентрацией исследованных аутоантител в период от 7-й по 23-ю недели беременности (группа 2) преобладало перинатальное поражение нервной системы ($p=0,02$) по сравнению с группой 1. Таким образом, повышенная концентрация изученных аутоантител в сыворотке крови во время беременности, вероятно, оказывает повреждающее воздействие на организм плода, в частности, на нервную ткань. Наши данные согласуются с результатами других исследователей, показавших повышение концентрации аутоантител к белкам нервной ткани в сыворотке крови, в частности у людей с нервными и психическими заболеваниями. Подтверждением этого может служить то, что у трети детей к 1–1,5 годам выявлены различные поражения нервной системы. Таким образом, повышенная концентрация аутоантител к белкам нервной ткани и белковым фракциям оказывает отсроченное неблагоприятное воздействие на нервно-психическое развитие ребёнка.

Частота выявления перинатального поражения нервной системы у детей от матерей с пониженной концентрацией аутоантител с 7-й по 23-ю недели беременности (группа 3) превосходила таковую в группе 1, но была ниже, чем в группе 2. Минимальная мозговая дисфункция в группе 3 как исход перинатального поражения нервной системы отмечалась у меньшего количества детей, по сравнению с группой 2. У 1 недоношенного ребёнка диагностирован детский церебральный паралич после перенесённого внутрижелудочкового кровоизлияния II степени, лейкомаляции, что, скорее всего, обусловлено гипоксически-геморагическим поражением ЦНС на фоне интранатальной гипоксии. В работе продемонстрировано, что дети от матерей с понижением концентрации сывороточных аутоантител к белкам нервной ткани и белковым фракциям во время беременности (группа 4) чаще страдали перинатальным поражением нервной системы. По-видимому, это свидетельствует о повреждающем действии повышенной концентрации аутоантител на формирование нервной ткани именно в I триместре. При катмнестическом обследовании минимальная мозговая дисфункция была выявлена у 17% детей группы 4, что было сопоставимо с группой 3, у одной девочки с синдромом угнетения в острый период был диагностирован детский церебральный паралич.

В доступной литературе мы не обнаружили анализа динамики аутоантител во время беременности и состояния здоровья детей. Мы полагаем, что при снижении в динамике концентрации аутоантител прогноз состояния здоровья детей более благоприятный, чем в группе 2, и менее благоприятный, чем в группе 3, так как повышенная концентрация аутоантител в I триместре, вероятно, оказывает повреждающее воздействие. Снижение содержания аутоантител, возможно, связано с индивидуальными компенсаторными возможностями организма женщины, однако, по мнению ряда авторов, оно может происходить в результате эффективного лечения причины (гипоксии, инфекции, гестоза), вызвавшей образование аутоантител.

Минимальная мозговая дисфункция и задержка темпов психомоторного развития была исходом перинатального поражения нервной системы у детей от матерей с повышением концентрации аутоантител с 7-й по 23-ю недели беременности (группа 5). Органических поражений нервной системы, послуживших причиной инвалидизации детей, в данной группе не было. Вероятно, это связано с тем, что в первые недели развития, а следовательно, и формирования нервной ткани концентрации аутоантител были низкими и не могли оказать повреждающего воздействия на анатомическом уровне. Повышение концентрации аутоантител к белкам нервной ткани в сыворотке крови в более поздние сроки, то есть в период формирования архитектоники нервной ткани, становления биохимических процессов в мозге и межнейронных синаптических связей, нашло свое отражение в клинических синдромах минимальной мозговой дисфункции и задержки предречевого и речевого развития. Подтверждением этой гипотезы является наблюдаемое в исследовании увеличение частоты пограничных заболеваний нервной системы у детей группы 5. Возможно, по мере роста и развития ребёнка, а следовательно, предъявления к ЦНС более высоких требований, проявятся и другие нарушения, касающиеся высшей нервной деятельности — внимания, памяти, социального поведения. Это может послужить предпосылкой к проведению дальнейших исследований.

С.Э. Цыпленкова (III место)

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

Определение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе как метод мониторинга эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДБОР НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА) У ДЕТЕЙ — ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ ПЕДИАТРИИ, ЧТО ОБУСЛОВЛИВАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ ПОИСКА НОВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ. В СВЯЗИ С ЭТИМ ВСЁ БОЛЬШЕЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ ПОЛУЧАЕТ МЕТОДИКА ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ОКСИДА АЗОТА (NO) В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ.

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ СТАЛО ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ МОНИТОРИНГА КОНЦЕНТРАЦИИ NO ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА) У ДЕТЕЙ В СОПОСТАВЛЕНИИ С ТРАДИЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ ИССЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ.

ОБСЛЕДОВАНО 200 ДЕТЕЙ С БА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ВОЗРАСТЕ ОТ 6 ДО 17 ЛЕТ. ВСЕМ ДЕТЯМ ПРОВОДИЛИ ИЗМЕРЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ NO В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ (NO_{выд.}) В РЕЖИМЕ ON-LINE В ДИНАМИКЕ С ПОМОЩЬЮ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНОГО ГАЗОАНАЛИЗАТОРА 280-I (SIEVERS, США) И БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИЮ («MASTER SCREEN», JAEGER, ГЕРМАНИЯ). ВЫЯВЛЕНО СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ NO_{выд.} В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ, ПЕРИОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ И ОБЪЁМА ПОЛУЧАЕМОЙ ТЕРАПИИ. КОНЦЕНТРАЦИЯ NO_{выд.} НАРАСТАЕТ ПО МЕРЕ УВЕЛИЧЕНИЯ ТЯЖЕСТИ БА ПАРАЛЛЕЛЬНО С ИЗМЕНЕНИЯМИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И УВЕЛИЧЕНИЕМ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО IgE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ. У ЧАСТИ ПАЦИЕНТОВ ПОВЫШЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ NO_{выд.} ОПЕРЕЖАЕТ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ ОБОСТРЕНИЯ, ЧТО МОЖЕТ СЛУЖИТЬ ОСНОВАНИЕМ ДЛЯ ПЕРЕСМОТРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ЭТИХ БОЛЬНЫХ. ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ОТМЕЧАЕТСЯ ДОЗАЗАВИСИМОЕ СНИЖЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ NO_{выд.}, ЧТО ПОЗВОЛЯЕТ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАТЬ ЛЕЧЕНИЕ И СТАБИЛИЗИРОВАТЬ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ В БОЛЕЕ КОРОТКИЕ СРОКИ, ЧЕМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТАНДАРТНЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ОКСИД АЗОТА, МОНИТОРИНГ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ.

Контактная информация:

Цыпленкова Светлана Эвальдовна,
аспирант отделения хронических
воспалительных и аллергических болезней
легких Московского НИИ педиатрии
и детской хирургии Росздрава
Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2,
тел. (495) 487–90–20

В настоящее время для диагностики и объективной оценки тяжести бронхиальной астмы (БА), наряду с данными анамнеза и характерными клиническими проявлениями, традиционно используют параметры функции внешнего дыхания и результаты иммуно-аллергологического исследования [1].

Трудности раннего распознавания заболевания и подбора терапии у ряда пациентов диктуют необходимость расширения диагностических возможностей и поиска средств мониторинга эффективности лечения БА [2]. В связи с этим на

S.E. Tsyplenkova

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric
Surgery

Measurement of nitric oxide in exhaled air as an instrument of monitoring basic therapy efficacy in children with bronchial asthma

AN INDIVIDUAL APPROACH TO PRESCRIBING THE MOST EFFECTIVE THERAPY FOR BRONCHIAL ASTHMA IS ONE OF THE ACTUAL PROBLEMS OF PEDIATRIC. IT NECESSITATES THE DEVELOPMENT OF NEW DIAGNOSTIC MARKERS OF DISEASE ACTIVITY. A METHOD OF NITRIC OXIDE (NO) MEASUREMENT IN EXHALED AIR HAS BEEN WIDELY PROMOTED TO SATISFY THE NECESSITY. THE PURPOSE OF THIS STUDY WAS TO EVALUATE THE MEASUREMENT OF NO LEVELS IN EXHALED AIR AS AN INSTRUMENT TO ASSESS THE EFFICACY OF BASIC THERAPY FOR BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN AND COMPARE THE METHOD WITH THOSE TRADITIONALLY USED FOR PATIENT EVALUATION IN PEDIATRIC PULMONOLOGICAL CLINIC. WE EXAMINED 200 CHILDREN AGED 6-17 WITH VARYING SEVERITY OF ASTHMA COURSE. ALL CHILDREN UNDERWENT AN ON-LINE MEASUREMENT OF NITRIC OXIDE LEVEL IN EXHALED AIR BY MEANS OF HEMIUMINESCENT GAS ANALYZER 280I (SIEVERS, USA) AND BODYPLETHYSMOGRAPHY ("MASTER SCREEN", JAEGER, GERMANY). A STATISTICALLY SIGNIFICANT INCREASE IN NO LEVELS HAS CORRELATED WITH DISEASE SEVERITY, CLINICAL COURSE AND AMOUNT OF ADMINISTERED TREATMENT. THE CONCENTRATION OF NO HAS CORRESPONDED TO ASTHMA SEVERITY IN CONCURRENCE WITH RESPIRATORY FUNCTION CHANGES AND ELEVATION OF TOTAL SERA IgE. IN SOME PATIENTS THE INCREASE OF NO IN EXHALES AIR HAS ANTICIPATED CLINICAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF ASTHMA EXACERBATION, THUS PROVIDING BASIS FOR THERAPY REVIEW. ANTI-INFLAMMATORY AGENTS HAVE PRODUCED DOSE-DEPENDENT DECREASE OF NO CONCENTRATION IN EXHALED AIR. THE STUDY HAS PROVEN THAT THE MEASUREMENT OF NO IN EXHALED AIR COULD HELP TO OPTIMIZE THERAPY INDIVIDUALLY AND TO STABILIZE PATIENT'S CONDITION IN SHORTER PERIODS THAN THOSE OBTAINED USING STANDARD THERAPY REGIMES.

KEY WORDS: CHILDREN, BRONCHIAL ASTHMA, NITRIC OXIDE, THERAPEUTIC EFFICACY MONITORING.

сегодняшний день всё большее распространение приобретает такой неинвазивный, безопасный и легко воспроизводимый у пациентов любого возраста метод исследования, как определение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе ($\text{NO}_{\text{выд.}}$).

Оксид азота — один из важнейших медиаторов в организме человека и животных [3, 4, 5]. Эндогенный оксид азота образуется из аминокислоты аргинина под действием NO-синтетазы, которая существует в трёх изоформах [3, 4, 6]. Две конститутивные изоформы NO-синтетазы находятся в клетках эндотелия и в нейронах, они активируются при увеличении концентрации внутриклеточного кальция (обычно в ответ на физиологические стимулы). Третья изоформа является индуцибельной, она начинает синтезироваться в некоторых типах клеток в ответ на присутствие провоспалительных цитокинов и эндотоксина, причём эта индукция блокируется глюкокортикоидами. Все три изоформы были обнаружены в эпителии респираторного тракта человека. Существуют сведения о генетической гетерогенности уровней NO-синтетаз, что необходимо учитывать при интерпретации результатов измерения концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ [7].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ у пациентов с БА значительно превышает таковую у здоровых людей [5, 8–14], а также у пациентов с другими заболеваниями [3–5, 10, 16]. Повышенная концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ является следствием активации эозинофилов в слизистой оболочке нижних дыхательных путей на фоне хронического аллергического воспаления, что доказано рядом морфологических исследований [8, 11, 13–15]. Повышение концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ считают наиболее ранним и достоверным маркёром аллергического воспаления дыхательных путей, что открывает широкие перспективы его использования в пульмонологической клинике.

Оценка клинической значимости определения концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ при БА у детей в сопоставлении с традиционными методами исследований больных в пульмонологической клинике не всегда однозначна [4, 17–19], в отечественной педиатрии этому вопросу посвящены лишь единичные публикации [8].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Цель проведённого исследования — определение возможности мониторинга концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы (БА) у детей. Обследовано 200 детей в возрасте от 6 до 17 лет с БА различной степени тяжести в ремиссии и в период обострения заболевания [1], из них 51% — с тяжёлой БА (43% — в периоде обострения, 57% — в ремиссии), 39% — с БА средней тяжести (45% — в периоде обострения, 55% — в ремиссии), 10% — с лёгкой БА в периоде ремиссии. Средний возраст составил $12,1 \pm 0,5$ лет, среди обследованных преобладали мальчики (69%).

В качестве группы сравнения было обследовано 20 здоровых детей в возрасте от 6 до 17 лет. Концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ у них составила в среднем $17 \pm 2,3$ ppb (от 9,8 до 21,4 ppb) при общепринятой норме 10–20 ppb (ppb — part per billion, единица измерения концентрации газа в воздухе, отражающая количество частиц газа на 1 млрд частиц воздуха) [3, 10, 12, 20].

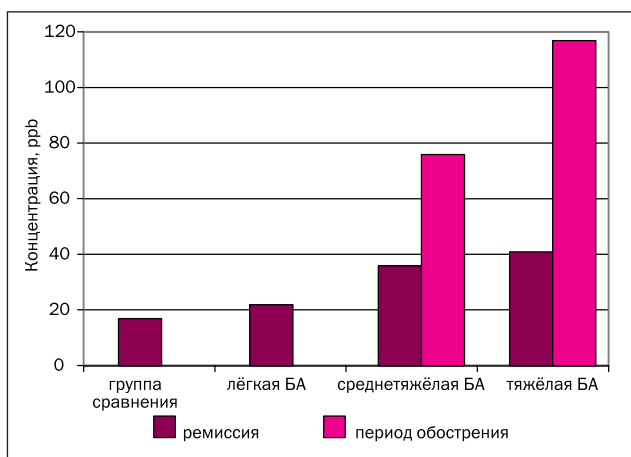
Наряду со стандартным клинико-лабораторным и функциональным исследованием проводили измерение концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ в режиме on-line с помощью хемилюминесцентного газоанализатора 280i (фирмы Sievers, США) с соблюдением стандартов, рекомендованных ATS (Американским торакальным обществом) [16, 20], а также бодиплетизмографию («Master Screen» фирмы Jaeger, Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства пациентов с БА было выявлено характерное для аллергического поражения дыхательных путей статистически значимое увеличение концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$. В среднем этот показатель составил $52 \pm 4,6$ ppb (10,3–270 ppb), но существенно варьировал в зависимости от тяжести течения, периода заболевания и проводимой терапии.

В группе пациентов с лёгкой БА в период ремиссии (22 человека) концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ в среднем составила $21,2 \pm 2,1$ ppb (10,3–36,7 ppb). У детей со среднетяжёлой БА в период ремиссии (43 человека) концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ составила в среднем $29 \pm 2,8$ ppb (15–80 ppb), во время обострения (35 человек) — $81 \pm 5,2$ ppb (27–207 ppb). При тяжёлой БА вне обострения (60 детей) концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ составила в среднем $33 \pm 3,5$ ppb (13,0–155 ppb), и существенно возрастала во время обострения (40 человек) — в среднем до $99,5 \pm 6,3$ ppb (38–270 ppb) (рис. 1).

Рис. 1. Концентрация $\text{NO}_{\text{выд.}}$ у здоровых детей и пациентов с БА различной степени тяжести



У большинства пациентов по мере нарастания тяжести БА параллельно с изменениями функции внешнего дыхания (снижение объёмно-скоростных показателей) отмечали увеличение концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ (табл. 1, 2, рис. 2).

Установлено, что при нарастании тяжести течения БА происходит параллельное увеличение концентраций $\text{NO}_{\text{выд.}}$ и общего IgE в крови (рис. 3). Средняя концентрация общего IgE у детей при обострении среднетяжёлой БА составила 475 ± 119 МЕ/мл, при обострении тяжёлой БА —

Таблица 1. Сопоставление степени тяжести БА, показателей функции внешнего дыхания и концентрации $\text{NO}_{\text{выд.}}$ у детей в период ремиссии

Показатели	Степень тяжести БА		
	Лёгкая, (n=22)	Средняя, (n=43)	Тяжёлая, (n=60)
ОФВ ₁ , % от должного	105,3±3* (90–134)	103,7±2** (81,6–132)	96±2,0*, ** (53,7–130)
ЖЕЛ, % от должного	96,6±2 (82–114)	95,5±1,7 (75,2–111,6)	92±1,5 (49,5–120)
ФЖЕЛ, % от должного	98,0±2,5* (84–120)	96±1,8 (73,8–122)	90±1,9* (47–127)
NO, ppb	21,2±2*, ** (10,3–36,7)	29±2,8* (27–207)	33±3,5** (9–155)

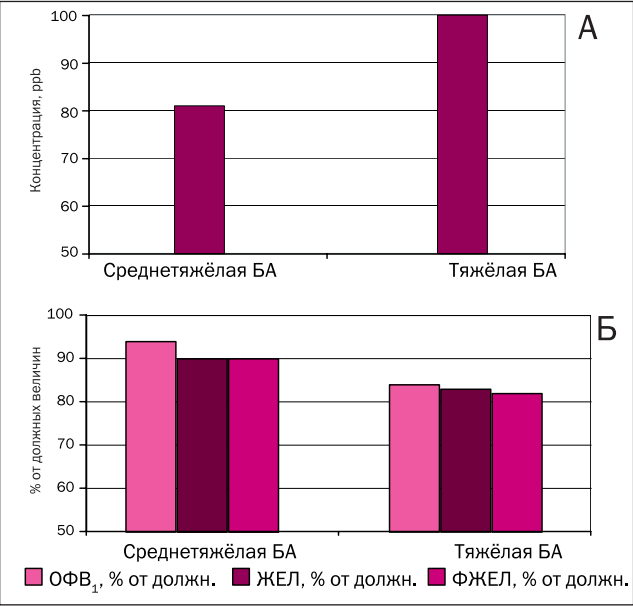
*, ** — статистически значимые различия: $p < 0,05$ (t-критерий).

Таблица 2. Сопоставление степени тяжести БА, показателей функции внешнего дыхания и концентрации NO_{выд.} у детей в период обострения

Показатели	Степень тяжести БА	
	Средняя, (n=35)	Тяжёлая, (n=40)
ОФВ ₁ , % от должного	94±3* (67,3–128,5)	83,8±2,7* (28,1–131,7)
ЖЕЛ, % от должного	90±3,3 (65,6–115)	83±2,8 (40,1–113)
ФЖЕЛ, % от должного	90±3* (59,3–116)	82±2,7* (40,2–117)
NO, ppb	81±5,2* (27–207)	99,5±6,3* (38–270)

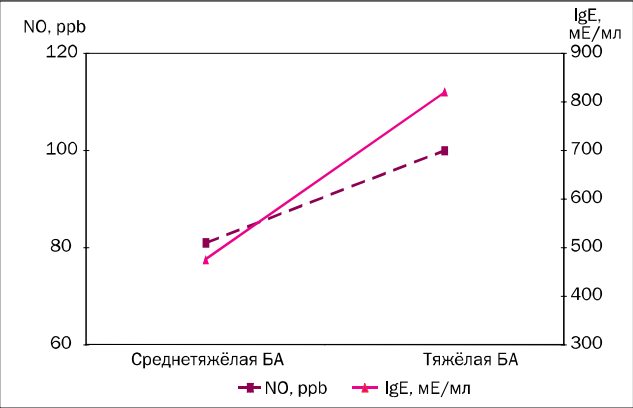
* — статистически значимые различия: p < 0,05 (t-критерий).

Рис. 2. Сопоставление концентрации NO_{выд.} (А) и показателей функции внешнего дыхания (Б) при обострении БА у детей



849±140 мЕ/мл (p<0,05), средняя концентрация NO_{выд.} — 81±7,8 и 99,5±6,3 ppb соответственно (p < 0,05). По данным бодиплетизмографии у больных в период обострения БА выявлено повышение показателей бронхиаль-

Рис. 3. Сопоставление средних концентраций NO_{выд.} и IgE в крови у детей при обострении бронхиальной астмы различной степени тяжести



ного сопротивления, остаточного объёма легких и внутригрудного объёма до значительных величин, а у пациентов с наиболее тяжёлой БА — также и изменение общей ёмкости лёгких (чаще увеличение) (табл. 3, рис. 4). В ряде случаев у пациентов с ранее диагностированной БА повышение концентрации NO_{выд.} опережало клинико-функциональные изменения, что позволило отнести этот показатель к более ранним и чувствительным маркерам активности аллергического воспаления дыхательных путей и служило основанием для пересмотра тактики лечения у этих больных [9, 18, 21–24]. В качестве клинической иллюстрации (рис. 5) приводим пример из истории болезни пациента С., 17 лет, страдающего тяжёлой БА, у которого высокие показатели функции внешнего дыхания в периоде ремиссии были причиной недооценки врачами тяжести состояния и неадекватной базисной терапии на протяжении длительного времени, что повлекло за собой нарастание тяжести приступов БА вплоть до развития асфиктических состояний. Ни один из тради-

Таблица 3. Сопоставление показателей бодиплетизмографии, концентрации NO_{выд.} и степени тяжести БА у детей в период обострения

Показатели	Степень тяжести БА	
	Средняя (N=35)	Тяжёлая (N=40)
Бронхиальное сопротивление, % от должного	115±6,5 (71,7–157)	126±6 (65–200)
Внутригрудной объём, % от должного	148±7,3 (98,6–211)	155±4 (104–202,4)
Остаточный объём легких, % от должного	184±11* (90–268)	210±8* (131,6–323)
Общая ёмкость лёгких, % от должного	115±3,4* (96–145)	129±3* (62–153)
NO, ppb	81±7,8* (27–207)	99,5±6,3* (38–270)

Рис. 4. Сопоставление показателей бодиплетизмографии (А), концентрации NO_{выд.} (Б) и степени тяжести БА у детей в фазе обострения

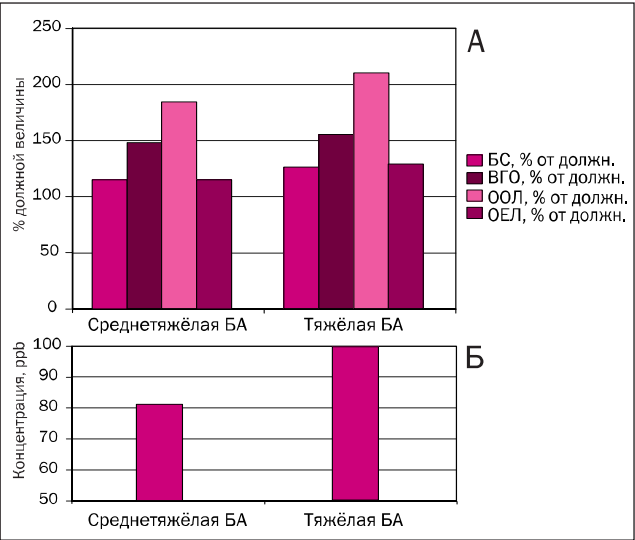
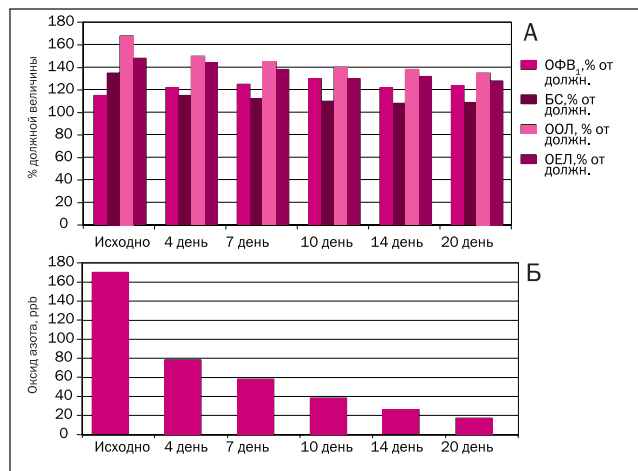


Рис. 5. Динамика показателей бодиплетизмографии, $ОФВ_1$ (А) и концентрации $NO_{\text{выд.}}$ (Б) у пациента С. в динамике обострения тяжёлой БА на фоне коррекции терапии



ционно используемых маркёров активности БА у данного пациента не был столь информативен, как концентрация $NO_{\text{выд.}}$. Накануне внезапно развившегося в отделении приступа БА пациенту было проведено исследование концентрации $NO_{\text{выд.}}$, которая составила 173 ppb (при норме до 20 ppb), что, очевидно, отражало выраженность аллергического воспаления дыхательных путей и объясняло нестабильность состояния больного. На фоне продолжения базисной терапии (сальметерол + флутиказон 50/250 мкг, 1000 мкг по флутиказону в сутки) с учётом нестабильного состояния, непрерывно рецидивирующего характера заболевания, неоднократных тяжёлых асфиксических приступов, безуспешности ранее проводимой терапии высокими дозами ингаляционных глюкокортикоидов пациенту был назначен преднизолон перорально в дозе 1 мг/кг в сут. Состояние пациента быстро нормализовалось, самочувствие значительно улучшилось, приступы удушья прекратились. Выписан в стабильном состоянии на поддерживающей терапии преднизолоном (12,5 мг/сут) в сочетании с базисной терапией сальметеролом + флутиказоном.

При мониторинге концентрации $NO_{\text{выд.}}$ у этого пациента была выявлена отчётливая связь между снижением этого показателя и стабилизацией состояния. Более того, концентрация $NO_{\text{выд.}}$ оказалась даже более информативной, чем показатели функции внешнего дыхания. Последующее снижение дозы преднизолона проводили под контролем концентрации $NO_{\text{выд.}}$, оно не сопровождалось обострением заболевания. Индивидуальная схема лечения данного больного позволила в короткий срок достичь стабилизации состояния. Под действием противовоспалительной (ингаляционной и системной) терапии отмечалось значительное снижение концентрации $NO_{\text{выд.}}$.

У пациентов с тяжёлой непрерывно рецидивирующей БА на фоне коррекции базисной терапии по индивидуальной схеме под контролем концентрации $NO_{\text{выд.}}$ удалось добиться стабилизации состояния в более короткие сроки, чем при использовании стандартных методов оценки лечения [13–15, 21–24].

В качестве примеров приводим рис. 6 и 7, иллюстрирующие динамику концентрации $NO_{\text{выд.}}$ и функциональных

Рис. 6. Динамика уровней $ОФВ_1$, показателей бодиплетизмографии (А) и концентрации $NO_{\text{выд.}}$ (Б) у пациента Д. с обострением тяжёлой БА

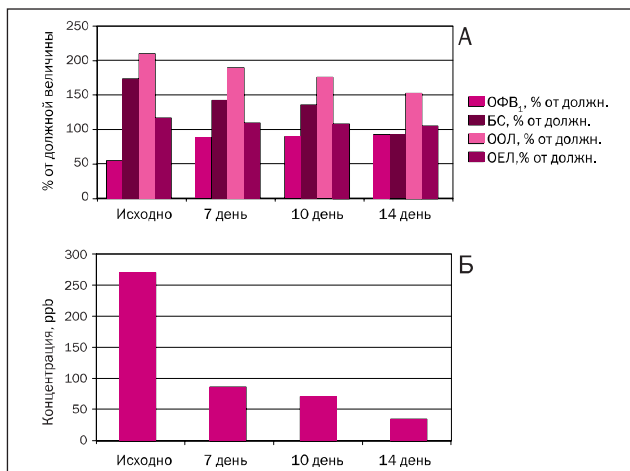
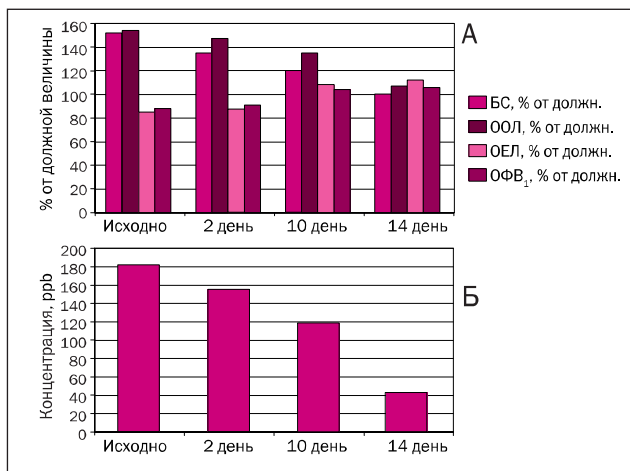


Рис. 7. Динамика $ОФВ_1$, показателей бодиплетизмографии (А) и концентрации $NO_{\text{выд.}}$ (Б) у пациента К. с обострением тяжёлой БА



показателей у двух пациентов с тяжёлой БА (16 и 14 лет), которым проводили индивидуальную коррекцию базисной терапии ингаляционными глюкокортикоидами под контролем концентрации $NO_{\text{выд.}}$. В обоих случаях снижение концентрации $NO_{\text{выд.}}$ сопровождалось не только улучшением самочувствия, но и нормализацией объёмно-скоростных показателей. Темпы снижения концентрации $NO_{\text{выд.}}$ напрямую зависели от дозы получаемых ингаляционных глюкокортикоидов. Включение в терапию дополнительных ингаляций β -адреномиметиков существенно не влияло на концентрацию $NO_{\text{выд.}}$, хотя и улучшало параметры внешнего дыхания.

Таким образом, мониторинг концентрации $NO_{\text{выд.}}$ в комплексе обследования детей с БА позволяет косвенно судить об активности аллергического процесса в лёгких и оказывает существенную помощь в оценке эффективности базисной терапии. Метод высокочувствителен и информативен, что делает его весьма перспективным для широкого использования в практической педиатрии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение, профилактика: Научно-практическая программа. — М., 2004. — 46 с.
2. Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н., Соколова Л.В. и др. Бронхиальная астма у детей как диагностическая проблема // В сб.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — М., 2004. — Вып. 4. — С. 153–158.
3. Вознесенский Н.А., Чучалин А.Г., Антонов Н.С. Окись азота и легкие // Пульмонология. — 1998. — № 8. — С. 7–10.
4. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Окись азота (NO) в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии // Пульмонология. — 1997. — № 7. — С. 7–13.
5. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2001. — V. 163. — P. 1693–1722.
6. Guo F.H., Comhair S.A., Zheng S. Molecular mechanism of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-transcriptional regulations of NO synthesis // J. Immunol. — 2000. — V. 164. — P. 5970–5980.
7. Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Петрова И.В. Полиморфизмы генов NO-синтазы и их ассоциация с бронхиальной астмой и патогенетическими признаками болезни у детей // В сб.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. — М., 2004. — Вып. 4. — С. 144–147.
8. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е. Биологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей // Рос. аллергол. журн. — 2004. — № 1. — С. 10–16.
9. Avital A., Berkman N., Godfrey S. Exhaled nitric oxide and asthma in young children // Pediatr. Pulm. — 2001. — V. 32. — P. 308–313.
10. Alving K., Baraldi E., Barnes P.J., de Jongste J.C. NO in clinical practice. (Team: NO monitoring in children) // Aerocrine. — 2003. — № 1. — P. 1–19.
11. Franklin P.J., Turner S.W., Le Souef P.N. Exhaled NO and asthma: complex interactions between atopy, airway responsiveness, and sputum in a community population of children // Thorax. — 2003. — V. 58. — № 12. — P. 1048–1055.
12. Buchvald F., Baraldi E., Carraro S. et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — V. 115. — № 6. — P. 1130–1136.
13. Smith A.D., Cowan J.O., McLachlan C. Diagnosing asthma. Comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2004. — V. 169. — P. 473–478.
14. Strunk R.S., Szefer S.J., Phillips B.R. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — V. 112. — P. 883–892.
15. Gronke L., von Froreich K., Paasch K. A longitudinal study: correlation between patients with severe asthma and NO levels, sputum eosinophils, lung function and quality of life // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2002. — V. 165. — P. 813–821.
16. Baraldi E., de Jongste J.C. European Respiratory Society; American Thoracic Society. Measurements of exhaled nitric oxide in children // Eur. Resp. J. — 2001. — V. 20. — P. 223–237.
17. Beck-Ripp J., Griesse M., Arenz S. Changes of exhaled nitric oxide during steroid treatment of childhood asthma // Eur. Resp. J. — 2000. — V. 19, № 6. — P. 1015–1019.
18. Covar R.A., Szefer S.J., Martin R.J. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma // J. Pediatr. — 2003. — V. 142. — P. 469–475.
19. Langley S.J., Goldthorpe S., Custovic A. Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2003. — V. 91. — P. 398–404.
20. American Thoracic Society Official Statement. Recommendations for standardized procedure for the on-line and off-line measurements of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 1999. — V. 160. — P. 104–117.
21. Little S.A., Chalmers G.M., MacLeod K.J. Non-invasive markers of airway inflammation as predictors of oral responsiveness in asthma // Thorax. — 2000. — V. 55. — P. 232–234.
22. Leuppi J.D., Salome C.M., Jencins C.R. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 2001. — V. 163. — P. 406–412.
23. Pijnenburg M.W., Hafhuis W., Hop W.C. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission // Thorax. — 2005. — V. 60. — № 3. — P. 215–218.
24. Sippel J.M., Holden W.E., Tilles S.A. Exhaled nitric oxide levels correlate with measures of disease control in asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 2000. — V. 106, № 4. — P. 645–650.

М.В. Жданова (специальная премия)

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Изучение *BclI* полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора у детей с бронхиальной астмой

ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ИММУННОЙ АКТИВАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (БА) ХОРОШО ИЗВЕСТНО. ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ — НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ШИРОКО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЭТОМ ЗАБОЛЕВАНИИ. АВТОРАМИ БЫЛА ИЗУЧЕНА ЧАСТОТА АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО МАРКЕРА *BCL1* ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА У ДЕТЕЙ С БА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ. ПОКАЗАНО, ЧТО РАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ *BCL1* ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА НЕ ОТЛИЧАЕТСЯ В ГРУППАХ ДЕТЕЙ С БА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ И СОВПАДАЕТ С СООТВЕТСТВУЮЩИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЗАПАДНЫХ СТРАН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ, ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ РЕЦЕПТОР, ГЕН ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА, *BCL1* ПОЛИМОРФИЗМ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Ларионова Валентина Ильинична,
доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории
молекулярной диагностики
с расширенной группой молекулярной
кардиологии Санкт-Петербургской
государственной педиатрической
медицинской академии
Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Александра Матросова, 22,
тел. (812) 245–10–71.

Данное исследование было выполнено под руководством доктора медицинских наук В.И. Ларионовой с участием докторов А.Н. Войтович, О.Р. Ромашкиной, М.А. Богдановой и Г.А. Новик.

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что от 4 до 8% населения страдают бронхиальной астмой (БА). В детской популяции этот показатель составляет до 5–10%, у взрослых колеблется в пределах 5% [1]. Исходя из ведущей роли воспаления в патогенезе БА, лечение предусматривает использование противовоспалительных средств. Глюкокортикоиды (ГК) — наиболее эффективные противовоспалительные средства, широко используемые при этом заболевании. Предполагаемые механизмы действия ГК при БА включают их действие на клеточный транспорт (уменьшение содержания эозинофилов, базофилов, лимфоцитов и моноцитов в крови), нарушение хемотаксиса (особенно нейтрофилов), снижение синтеза медиаторов и их высвобождения, увеличение активности β-адренорецепторов и снижение сосудистой проницаемости [2].

ГК реализуют свои эффекты посредством связывания со специфическим цитоплазматическим рецептором, который затем переносится в ядро и связывается со специфическим сайтом ДНК. Различные формы глюкокортикоидного рецептора могут влиять на регуляцию многих биологических функций, таких, как регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и быстрота ответа на ГК. Мутации в этом гене ассоциируются с нарушением функции сердечно-сосудистой системы, метаболическими расстройствами и злокачественными изменениями крови [3–5]. Также функциональная вариабельность рецептора может нарушать ответ на терапию ГК. Таким образом, идентификация различных вариантов гена глюкокортикоидного рецептора может помочь в оценке его роли в восприимчивости к заболеваниям или в решении вопроса предрасположенности к побочным действиям препаратов ГК [6].

Ген глюкокортикоидного рецептора расположен на длинном плече хромосомы 5 (5q31) [7], имеет размеры ~80 kb и состоит из 10 экзонов, которые кодируют три

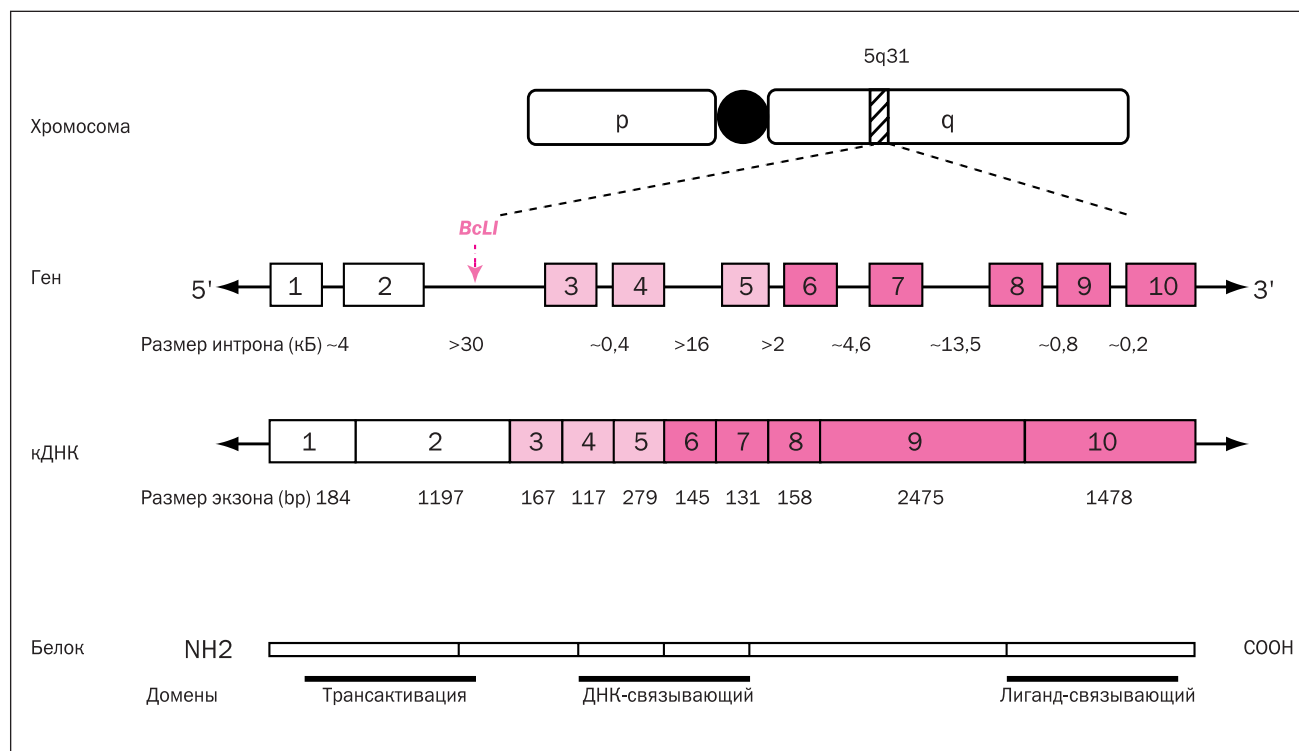
M.V. Zhdanova

Saint-Petersburg Pediatric Medical Academy

BCL1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor in children with bronchial asthma

AIRWAYS INFLAMMATION AND IMMUNE ACTIVATION ARE KNOWN TO PLAY AN IMPORTANT PART IN ASTHMA PATHOGENESIS. GLUCOCORTICOIDS ARE COMMONLY USED AS THE MOST EFFECTIVE AGENTS TO TREAT ASTHMA. FREQUENCY IN ALLELES AND BCL1:GENE POLYMORPHISM OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR HAS BEEN STUDIED IN CHILDREN WITH MILD TO SEVERE ASTHMA AND IN CONTROLS. THE ALLELES AND BCL1 GENE POLYMORPHISM GENOTYPES HAVE BEEN UNIFORMLY DISTRIBUTED IN ALL GROUPS REGARDLESS TO ASTHMA SEVERITY. THE DISTRIBUTION CORRESPONDS WITH THE DATA OBTAINED IN THE WESTERN COUNTRIES.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, GLUCOCORTICOIDS, GLUCOCORTICOID RECEPTOR, GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE, BCL1 POLYMORPHISM, CHILDREN.

Рис. 1. Локализация гена глюкокортикоидного рецептора на хромосоме и структурная организация гена и белка (Rosmond R., 2002, с изм. [13])

структурных и функциональных домена: структурный N-терминальный домен, отвечающий за функцию трансактивации; центральный домен, связывающийся с ДНК элементов глюкокортикоидной регуляции; и С-терминальный домен, связывающий лиганд (рис. 1).

В соответствии с общепринятой номенклатурой, исследованный полиморфизм может называться IVS2+646, однако в литературе чаще применяют термин «*BclI* полиморфизм» [8]. *BclI* полиморфизм в настоящее время установлен как С/Г точечная мутация во 2 интроне, в позиции 646-го нуклеотида от 2-го экзона [8,9]. Он расположен вне кодирующего, регуляторного или сплайсингового участков гена глюкокортикоидного рецептора и не имеет явного влияния на процессинг пре-мРНК; его функциональная роль не ясна. Предположительно этот полиморфизм не влияет на аффинность рецептора, но может проводить к тканеспецифическим различиям в экспрессии глюкокортикоидного рецептора посредством влияния на промоторный участок [10]. Возможно, что этот полиморфизм связан с функционально значимыми изменениями в промоторном участке или 3' нетранслируемом участке гена. Кроме того, *BclI* полиморфизм также может быть связан с изменениями в двух ранее неизвестных экзонах гена глюкокортикоидного рецептора человека (1А и 1В) или в двух ассоциированных промоторах, открытых недавно [11].

Обследовано 485 детей с БА: 396 мальчиков и 89 девочек, которые находились на лечении в аллергологическом отделении ДГБ № 2 им. Св. Марии Магдалины г. Санкт-Петербурга. Возраст обследованных составил от 2 до 17 лет (средний возраст — 12,7 лет). Диагностика БА осуществлялась на основании критериев, предложенных международными согласительными документами [12]. Степень тяжести оценивали по общепринятой классификации [1]. Лёгкая БА отмечалась у 101 ребёнка (20,8%), среднетяжёлая — у 261 (53,8%), тяжёлая — у 123 (25,4%).

В качестве контроля использовались образцы крови детей, не страдающих аллергическими заболеваниями

($n = 151$, 78 мальчиков и 73 девочки) в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст — 12,5 лет), проходившие обследование ДГБ № 2 г. Санкт-Петербурга.

Выделение ДНК осуществлялось модифицированным фенольно-хлороформным методом из лейкоцитов периферической крови.

Молекулярно-генетический анализ вариантов *BclI* полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом. Этот полиморфизм обусловлен заменой гуанина на цитозин в 646-м положении во 2-м интроне этого гена. В результате замены (TGATCA на TCATCA) формируется сайт рестрикции для эндонуклеазы Ksp 22I [6]. В большинстве работ полиморфизм определяется на сенс-цепи, в этом случае С меняется на G [8]. ПЦР проводили на автоматическом термодиспензере MJ (MJ Research Inc) с использованием термостабильной рекомбинантной Taq полимеразы фирмы «Сиб-энзим» (Россия).

Для ПЦР анализируемого участка гена глюкокортикоидного рецептора были выбраны следующие праймеры: F 5' AAATTgAAgCTTAACAATTTggC 3', R 5' gCagTgAACAgTgTACCA-gACC 3'.

Проводили 40 циклов амплификации в конечном объёме 20 мкл реакционной смеси, содержащей 1 мкг геномной ДНК, 250 пкмоль каждого праймера, 10мМ Tris-HCl, 0,5 мМ MgCl₂, 50 мМ KCl, 0,2 мМ каждого dNTP и одну единицу Taq полимеразы. Длина фрагмента, нарабатываемого в результате ПЦР, — 206 п.н.

Для генотипирования продукты ПЦР рестрицировали Ksp 22I («Сибэнзим», Россия, E081, E082), после чего анализировали в 2,5% агарозном геле. При комбинации нормального аллеля С и мутантного G формируются три генотипа: GG (206 п.н.); CG (206 п.н., 116 п.н., 90 п.н.); CC (116 п.н., 90 п.н.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием статистического пакета SPSS 11.0. Для сравнения частот распределения генотипов в

основной и контрольной группах и в группе детей больных БА различной степени тяжести использовали критерий хи-квадрат.

Распределение аллелей и генотипов *BclI* полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора не отличается в группах практически здоровых детей и детей, больных БА (табл. 1). Также отсутствовали статистически значимые различия в частоте генотипов у детей с БА разной степени тяжести и в их распределении в зависимости от пола детей (табл. 2).

Таким образом, распределение аллелей и генотипов *BclI* полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора не отличается в группах детей с БА различной степени тяжести и контрольной группе и совпадает с соответствующими показателями в популяциях западных стран.

Таблица 1. Распределение генотипов исследованного *BclI* полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора в группе детей с БА в сравнении с контрольной группой

Показатели	Основная группа (n=485)		Контрольная группа (n=151)	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Количество наблюдений	396 (81,6%)	89 (19,4%)	78 (51,7%)	73 (48,3%)
Частота аллелей, %				
С-аллель	62,8	62,4	57,7	60,3
G-аллель	37,2	37,6	42,3	39,7
Частота генотипов, %				
CC	40,4	40,4	32	34,2
CG	44,7	43,9	51,3	52,1
GG	14,9	15,7	16,7	13,7

Таблица 2. Распределение генотипов исследованного *BclI* полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора в группе детей с БА в зависимости от степени тяжести

Показатели	Лёгкая БА		Среднетяжёлая БА		Тяжёлая БА	
	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки
Количество наблюдений	89 (22,5%)	12 (13,5%)	216 (54,5%)	45 (50,6%)	91 (23%)	32 (36%)
Частота аллелей, %						
С-аллель	62,4	62,5	63	62,2	62,6	62,5
G-аллель	37,6	37,5	37	37,8	37,4	37,5
Частота генотипов, %						
CC	41,6	33,3	39,4	37,8	41,8	46,9
CG	41,6	58,3	47,2	48,9	41,8	31,3
GG	16,9	8,3	13,4	13,3	16,5	21,9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». — М., 1997.
2. Szefer S. Glucocorticoid therapy for asthma: clinical pharmacology // J. Allergy Clin. Immunol. — 1991. — V. 88. — P. 147–165.
3. Arai K., Chrousos G.P. Hormone-nuclear receptor interactions in health and disease. Glucocorticoid resistance // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — V. 8. — P. 317–331.
4. Panarelli M., Fraser R. The glucocorticoid receptor and hypertension // Endocr. Res. — 1994. — V. 20. — P. 101–116.
5. DeRijk R.H., Schaaf M., de Kloet E.R. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. — 2002. — V. 81. — P. 103–122.
6. Fleury I., Patrick Beaulieu P., Primeau M. et al. Characterization of the *BclI* Polymorphism in the Glucocorticoid Receptor Gene // Clin Chem. — 2003. — V. 49, № 9. — P. 1528–1531.
7. Encio I.J., Detera-Wadleigh S.D. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor // J. Biol. Chem. — 1991. — V. 266. — P. 7182–7188.
8. Van Rossum E.F.C., Koper J.W., van den Beld A.W. et al. Identification of the *BclI* polymorphism in the glucocorticoid receptor gene:

- association with sensitivity to glucocorticoids *in vivo*, and body mass index // Clin Endocrinol (Oxf). — 2003. — V. 59. — P. 585–592.
9. Buemann B., Vohl M.C., Chagnon M. et al. Abdominal visceral fat is associated with a *BclI* restriction fragment length polymorphism at the glucocorticoid receptor gene locus // Obes Res. — 1997. — V. 5. — P. 186–192.
 10. Panarelli M., Holloway C.D., Fraser R. et al. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — V. 83. — P. 1846–1852.
 11. Breslin M.B., Geng C.D., Vedeckis W.V. Multiple promoters exist in the human GR gene, one of which is activated by glucocorticoids // Mol. Endocrinol. — 2001. — V. 15. — P. 1381–1395.
 12. Global Initiative for asthma // NHLB/WHO Workshop Report. — National Heart Lung Blood Institute. — 2002.
 13. Rosmond R. The Glucocorticoid Receptor Gene and Its Association to Metabolic Syndrome // Obesity Research. — 2002. — V. 10. — P. 1078–1086.

И.А. Громов (специальная премия)

Научный центр здоровья детей РАМН

Цитокиновые рецепторы лимфоцитов крови при бронхиальной астме у детей

ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЦИТОКИНАМ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НАМИ ПРОВЕДЕНО ИССЛЕДОВАНИЕ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ К ИНТЕРФЕРОНУ (ИФН) γ , ИНТЕРЛЕЙКИНУ (ИЛ) 2, ИЛ 4, ИЛ 5, ИЛ 8 И ИЛ 10. ОБСЛЕДОВАНО 30 ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ОТ 5 ДО 17 ЛЕТ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ЛЁГКОГО И СРЕДНЕТАЖЁЛОГО ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ, В ПЕРИОДЕ РЕМИССИИ). ГРУППУ СРАВНЕНИЯ СОСТАВИЛИ 10 ДЕТЕЙ БЕЗ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОВЕДЕНЫ МЕТОДОМ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОФЛЮОРОМЕТРИИ В ПРЯМОЙ РЕАКЦИИ С МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ К ПЕРЕЧИСЛЕННЫМ РЕЦЕПТОРАМ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ОТМЕЧАЛСЯ ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ К ИЛ 2 (ЗА СЧЕТ ВЫСОКОАФФИННОЙ ЕДИНИЦЫ CD122), ИЛ 5; ОТМЕЧАЕТСЯ ТЕНДЕНЦИЯ К ПОВЫШЕНИЮ УРОВНЯ КЛЕТОК С РЕЦЕПТОРАМИ К ИЛ 4 И ИЛ 8. В ТО ЖЕ ВРЕМЯ У ДАННОЙ ГРУППЫ ДЕТЕЙ ИМЕЕТСЯ СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРА К ИФН γ И ОТМЕЧАЕТСЯ ТЕНДЕНЦИЯ К ПОНИЖЕНИЮ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРА К ИЛ 10

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА, ДЕТИ, ИНТЕРФЕРОН γ , ИНТЕРЛЕЙКИНЫ.

Контактная информация:

Громов Иван Александрович,
врач-педиатр Консультативно-
диагностического центра
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, дом 2/62,
тел. (495) 967-14-20

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространённых заболеваний в мире. В основе заболевания лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов, сопровождающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затруднённого дыхания или удушья в результате бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отёком стенки бронхов [1, 2]. В настоящее время важнейшая роль в регуляции иммунного ответа отводится растворимым медиаторам, которые называют в зависимости от клеток, их продуцирующих, лимфо- и монокинами (медиаторы лимфоцитарного или моноцитарного происхождения), интерлейкинами (медиаторами, осуществляющими все взаимодействия между различными лейкоцитами) или цитокинами (любые растворимые медиаторы, независимо от их клеточного источника) [3]. Особенности цитокинового статуса больных бронхиальной астмой обсуждаются в литературе достаточно широко, однако публикуемые данные в основном касаются определения концентрации цитокинов в периферической крови, тогда как экспрессия мембранных рецепторов к цитокинам изучена мало [4, 5].

Для выявления особенностей чувствительности к цитокинам у детей с БА нами проведено исследование мембранных рецепторов к интерферону- γ (ИФН γ), интерлейкинам-2, 4, 5, 8, 10 (ИЛ 2, 4, 5, 8, 10) на мембране лимфоцитов крови. Обследовано 30 детей в возрасте от 5 до 17 лет с атопической БА (лёгкого и среднетяжёлого персистирующего течения, в период ремиссии). В качестве группы сравнения обследованы 10 детей без атопических заболеваний.

Исследования проведены методом проточной цитометрии в прямой реакции с моноклональными антителами к перечисленным рецепторам по общепринятой методике иммунного фенотипирования лимфоцитов, выделенных на градиенте плотности фиколл–верографина. Использовано оборудование и реактивы фирмы BD Biosciences, США: лазерный анализатор FASC Calibur, программа Cell Quest [6, 7].

I.A. Gromov

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Cytokine receptors of blood lymphocytes in children with bronchial asthma

BLOOD LYMPHOCYTE MEMBRANE RECEPTORS TO IFN γ , IL 2, IL 4, IL 5, IL 8 AND IL 10 HAVE BEEN INVESTIGATED TO ASSESS CYTOKINE SENSITIVITY VARIATIONS IN CHILDREN WITH ASTHMA. THIRTY CHILDREN AGED 5–17 WITH REMISSION OF ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA RANGING FROM MILD TO MODERATE PERSISTENT FORMED THE STUDY GROUP. TEN CHILDREN WITHOUT ANY ATOPIC DISORDERS FORMED THE GROUP OF CONTROLS. THE FLOW CYTOMETRY WITH DIRECT REACTION OF MONOCLONAL ANTIBODIES TO THE MENTIONED ABOVE CYTOKINE RECEPTORS HAS BEEN USED. AN INCREASED EXPRESSION OF IL 2 (DUE TO HIGH AFFINITY CD122 SUBUNIT) AND IL 5 RECEPTORS HAS BEEN REGISTERED IN CHILDREN WITH ASTHMA, AND SO A NUMBERS OF CELLS BEARING IL 4 AND IL 8 RECEPTORS THAT HAS TRENDED TO BE HIGHER. AT THE SAME TIME, THERE HAS BEEN A DECREASE OF IFN γ RECEPTOR EXPRESSION AN A TREND TO LOWER EXPRESSION OF IL 10 RECEPTOR IN THESE CHILDREN.

KEY WORDS: BRONCHIAL ASTHMA, CHILDREN, INTERFERON- γ , INTERLEUKINS.

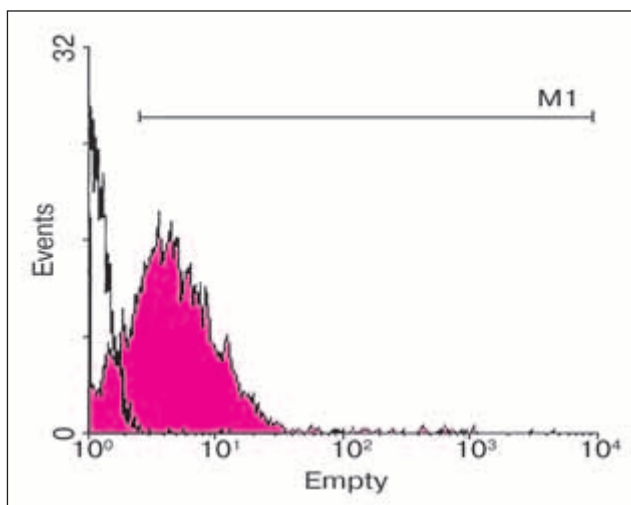
Для исследования использовали венозную кровь, взятую в пробирку с ЭДТА (Becton Dickinson VACUTAINER Systems); лимфоциты выделяли с помощью центрифугирования на градиенте плотности с фиколл–верографином при 1500 об/мин в течение 30 мин при температуре 4 °С. Выделенные лимфоциты отмывали раствором Cell Wash центрифугированием при 1200 об/мин при температуре 4 °С в течение 10 мин. Затем полученные лимфоциты метили моноклональными антителами (Simulset Imk Plus, Becton Dickinson). Клетки инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 15 мин, затем отмывали центрифугированием с 2 мл Cell Wash и ресуспендировали в 0,5 мл Cell Wash. Анализ образцов проводили на проточном цитометре. Для сбора данных использовали программу Simulset. Исследовали лимфоцитарное окно, согласно типичному расположению популяций лимфоцитов, выявленному по светорассеянию и флюоресцентной метке LeukoGate (CD 45/14).

Максимальный уровень экспрессии отмечен для рецептора к ИФН γ — он выявлен на 61,8 $\pm$ 1,8% клеток лимфоидного региона у больных и на 67 $\pm$ 2,6% лимфоцитов детей группы сравнения (рис. 1)

У детей с БА отмечено повышение экспрессии рецептора к ИЛ 2, в основном за счёт высокоаффинной единицы — CD122, количество лимфоцитов с этим рецептором составило 21,6 $\pm$ 1,5%, что статистически значимо выше референтного уровня 16,25 $\pm$ 1,5%. В то же время низкоаффинная единица рецептора к ИЛ 2 — CD25 у детей с БА была выявлена на 9,08 $\pm$ 0,3% лимфоцитов, что статистически значимо не отличается от референтного уровня 9,2 $\pm$ 2,1%. Количество лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к ИЛ 4, у детей с БА составило 5,3 $\pm$ 0,8%, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 3,7 $\pm$ 0,6%. Экспрессия рецептора к ИЛ 5 составила 9,6 $\pm$ 1,3% у больных, а в группе сравнения этот показатель равнялся 5,3 $\pm$ 1,1%.

Рецептор к ИЛ 8 экспрессировали 29,9 $\pm$ 2,1% лимфоцитов больных, в группе сравнения — 24,3 $\pm$ 3,6%, аналогичные

Рис. 1. Экспрессия рецептора к ИФН γ у детей с БА



показатели для рецептора к ИЛ 10 составили 20,8 $\pm$ 2% и 27,2 $\pm$ 3,9% соответственно; особенностью последнего рецептора является слабая интенсивность флюоресцентной метки, что создаёт ряд трудностей при проведении исследований. Полученные данные суммированы в табл. 1.

Таким образом, на лимфоцитах крови детей с БА повышена экспрессия рецепторов к таким патогенетически важным цитокинам, как ИЛ 2 (за счёт высокоаффинной единицы CD122), ИЛ 5; прослеживается тенденция к повышению количества клеток с рецепторами к ИЛ 4 и ИЛ 8. В то же время у данной группы детей понижена частота экспрессии рецептора к ИФН γ и отмечается тенденция к уменьшению экспрессии рецептора к ИЛ 10.

Данные изменения, сохраняющиеся в период ремиссии, являются дополнительным доказательством оправданности проведения длительной патогенетической терапии у детей с БА.

Таблица 1. Экспрессия рецепторов к цитокинам у пациентов с БА и детей без признаков атопии

	Частота экспрессия рецепторов, %						
	ИФН γ	CD25	CD122	ИЛ4	ИЛ5	ИЛ8	ИЛ10
Дети с бронхиальной астмой	61,8 $\pm$ 1,8	9,08 $\pm$ 0,3	21,6 $\pm$ 1,5	5,3 $\pm$ 0,8	9,6 $\pm$ 1,3	29,9 $\pm$ 2,1	20,8 $\pm$ 2
Дети без атопических заболеваний	67 $\pm$ 2,6	9,2 $\pm$ 2,1	16,25 $\pm$ 1,5	3,7 $\pm$ 0,6	5,3 $\pm$ 1,1	24,3 $\pm$ 3,6	27,2 $\pm$ 3,9

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И.И., Намазова Л.С., Ковальчук и др. // Иммунология. — 1994. — № 1. — С. 33–36.
2. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Фрейдин М.Б. и др. Роль интерлейкина-5 в патогенезе бронхиальной астмы // Аллергология. — 1999. — № 4. — С. 32–36.
3. Студеникин М.Я., Балаболкин И.И., Баканов М.И. и др. // Аллергические болезни у детей. — М.: Медицина, 1998. — С. 70–78.
4. Janossy G., Contreras M., Navarrete C. Intracellular Cytokine Profile of Cord and Adult Blood Lymphocytes // Blood. — 1998. — V. 92, № 1 (July 1). — P. 11–18.

5. Shiota Y., Arikita H., Horita N. Intracellular IL-5 and T-lymphocyte subsets in atopic and nonatopic bronchial asthma // J Allergy Clin Immunol. — 2002. — V. 109 (2). — P. 294–298.
6. Winterrowd G.E., Chin J.E. Flow cytometric detection of antigen-specific cytokine responses in lung T cells in a murine model of pulmonary inflammation // J Immunol Methods. — 1999. — 226 (1–2). — P. 105–118.
7. Bonifase S., Koscher V., Mamessier E.. Assesment of T lymphocyte cytokine production in induced sputum from asthmatics: a flow cytometry study // Clin Exp Allergy. — 2003. — V. 33. — P. 1238–1243.

Т.Е. Лаврова (специальная премия)

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Нозологические варианты непереносимости глютена

В СТАТЬЕ РАССМАТРИВАЕТСЯ ПРОБЛЕМА НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ГЛЮТЕНА, КОТОРАЯ МОЖЕТ БЫТЬ ПРОЯВЛЕНИЕМ ГЛЮТЕНОВОЙ ЭНТЕРОПАТИИ (ЦЕЛИАКИИ), А ТАКЖЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ К ЗЛАКАМ. НЕОБХОДИМОСТЬ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБУСЛОВЛЕНА РАЗНЫМИ ПОДХОДАМИ В ДИЕТОТЕРАПИИ — ПРИ ЦЕЛИАКИИ БЕЗГЛЮТЕНОВАЯ ДИЕТА ДОЛЖНА БЫТЬ СТРОГОЙ И ПОЖИЗНЕННОЙ, В ТО ВРЕМЯ КАК ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ К ЗЛАКАМ ЭЛИМИНАЦИЯ ГЛЮТЕНА НОСИТ ВРЕМЕННЫЙ ХАРАКТЕР. В СТАТЬЕ ПОДЧЁРКИВАЕТСЯ НЕОБХОДИМОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ В ОСТРЫЙ ПЕРИОД ЗАБОЛЕВАНИЯ, МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА, РАССМАТРИВАЮТСЯ ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ГЛЮТЕНА, ЦЕЛИАКИЯ, ГЛЮТЕНОВАЯ ЭНТЕРОПАТИЯ, ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ, ДЕТИ.

Контактная информация:

Ревакина Вера Афанасьевна,
профессор, заведующая
аллергологическим отделением
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский пр-т, д. 2/62,
тел. (495)134-24-21

66

Работа выполнена под руководством профессоров Т.Э. Боровик и В.А. Ревакиной с участием докторов Е.А. Рославцевой, Ю.А. Лысикова и Н.А. Аверкиной.

В последние годы большой интерес вызывает вопрос непереносимости злаков у детей, обусловленной, с одной стороны, гиперчувствительностью к пищевым аллергенам, а с другой — аутоиммунными механизмами. В структуре значимых пищевых аллергенов у детей первого года жизни, характерных для России, пищевую аллергию к злакам наблюдают в 30–40% случаев. Злаки занимают третье место после традиционных аллергенов — белков коровьего молока и яйца [1]. Белки злаковых могут быть причиной как IgE- и не IgE-опосредованной пищевой аллергии, так и целиакии [2]. Тем не менее до сих пор нет единого мнения, считать ли целиакию частным проявлением пищевой аллергии или рассматривать два этих состояния как различные нозологические единицы в рамках пищевой непереносимости.

Повышенный интерес исследователей разных стран к целиакии обусловлен широким распространением заболевания, множественными вариантами течения, высокой частотой малигнизации и смертности [3]. По данным популяционного иммунологического скрининга, частота целиакии в развитых странах составляет от 0,3 до 1%, а клинические проявления варьируют от тяжёлого синдрома мальабсорбции до скрытых и малосимптомных форм, клинически проявляющихся, например, бесплодием или стойкой анемией [4, 5, 6].

В основе развития пищевой аллергии и целиакии лежат сходные патогенетические механизмы: наследственная предрасположенность, ассоциация с антигенами главного комплекса гистосовместимости, IgE- и T-клеточно-опосредованные реакции, наличие Th1/Th2 дисбаланса, положительный эффект элиминации глютена [7, 8, 9]. В раннем детском возрасте (до 2 лет) клинические проявления и морфологические изменения структуры слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии и аллергической энтеропатии зачастую сходны. Расширение представлений о спектре клинических проявлений целиакии привело к выделению новых форм: атипичной, «молчащей» («silent»), потенциальной и латентной. Выделение большого количества форм целиакии привело к путанице при формировании диагноза. По нашему мнению, за «латентными» или «потенциальными» формами целиакии часто скрывается гастроинтестинальная аллергия к белкам злаков. Возросший интерес к целиакии, наряду с широким

T.E. Lavrova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Nosologic variants of gluten intolerance

THE ARTICLE REVIEWS THE PROBLEM OF GLUTEN INTOLERANCE, THAT IS ASSOCIATED WITH GLUTEN-SENSITIVE ENTEROPATHY (GEE-HEUBNER-HERTER OR CELIAC DISEASE) AND FOOD (WHEAT) ALLERGIC REACTIONS. DIFFERENT TREATMENT APPROACHES DEMAND PROPER NOSOLOGICAL DIAGNOSTIC – CELIAC DISEASE REQUIRES STRICT LIFE-TIME GLUTEN-FREE DIET WHILE WHEAT-ALLERGY WOULD STAND FOR TEMPORARY GLUTEN-FREE DIET. THE ARTICLE ELUCIDATES THE IMPORTANCE OF PROPER DIAGNOSTICS IN ACUTE PERIOD WITH MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF THE DIAGNOSIS AND REVEALS PROS AND CONS OF SEROLOGIC METHODS.

KEY WORDS: GLUTEN INTOLERANCE, GEE-HEUBNER-HERTER (CELIAC) DISEASE, GLUTEN-SENSITIVE ENTEROPATHY, FOOD ALLERGY, CHILDREN.

внедрением в практику методов определения антиглиадиновых антител (АГА) привёл к гипердиагностике целиакии и необоснованному назначению пожизненной безглютеновой диеты без морфологического подтверждения диагноза. Для врача-специалиста это значительно затрудняет тактику дальнейшего ведения больного, а для самого пациента существенным образом снижает качество жизни. Необходимость нозологического диагноза обусловлена разными подходами к диетотерапии — если при целиакии безглютеновая диета должна быть строгой и пожизненной, то при пищевой аллергии к злакам элиминация глютена носит временный характер.

Вопросы дифференциального диагноза пищевой аллергии и целиакии до сих пор остаются не до конца разработанными, что послужило основанием к проведению данного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 110 детей в возрасте от 8 мес до 18 лет, поступившие на обследование в НЦЗД РАМН в связи с длительной диареей, сочетанием длительной диареи и атопических проявлений, отставанием в физическом развитии, а также дети, в сыворотке крови которых в амбулаторных условиях были обнаружены повышенные титры АГА. На основании клинико-морфологического обследования были сформированы две группы: в первую группу вошли 68 детей с целиакией (26 человек — в острый период, 42 — в период ремиссии). Вторую группу составили 44 ребёнка с гастроинтестинальной формой пищевой аллергии.

Всем детям проводили фиброзофагогастроудоденоюноскопию с биопсией и морфометрическим исследованием слизистой оболочки тощей кишки, серологическое определение специфических антител класса IgG, IgA и IgE к глиадину, а также антител IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе. Все данные оценивали с учётом продолжительности и строгости соблюдения безглютеновой диеты.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных выявил, что в отличие от группы детей с пищевой аллергией в группе детей с целиакией статистически значимо чаще диагностировали острые кишечные инфекции (табл. 1). Известно, что возбудители кишечных инфекций увеличивают экспрессию кишечной тканевой трансглутаминазы — фермента, играющего ключевую роль в патогенезе целиакии [10]. Это в свою очередь ведёт к накоплению деамидированных пептидов глютена, которые презентуются иммунокомпетентным клеткам, запуская аутоиммунный процесс при целиакии. Именно поэтому в настоящее время кишечные инфекции рассматривают как один из триггеров развития аутоиммунного процесса при этом заболевании.

Для пациентов с целиакией был характерен отчётливый дебют заболевания в возрасте [M(SD)] 9,1 (3,2) мес; латентный период (от момента введения глютеносодержащих продуктов до дебюта) составил 3,9 (3,1) мес. У детей с пищевой аллергией заболевание дебютировало в среднем на втором месяце жизни при отсутствии латентного периода.

Больным в острый период целиакии, в отличие от пищевой аллергии, были свойственны более тяжёлые нарушения нутритивного статуса: гипотрофия II–III степени, экссудативная энтеропатия, тяжёлые нарушения фосфорно-кальциевого обмена. У 47% детей с целиакией отмечены сопутствующие аллергические проявления, в этом случае диарея наблюдалась с рождения, часто сочетаясь с пер-

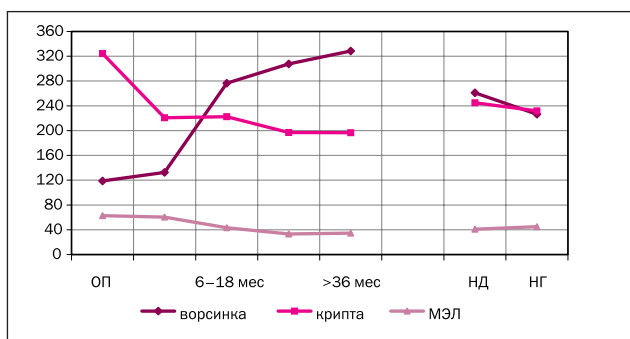
вичной лактазной недостаточностью. Таким образом, положительный аллергологический анамнез не исключает наличие целиакии, а только указывает на сопутствующую аллергическую патологию, поэтому его нельзя считать надёжным дифференциальным критерием.

Морфометрическими критериями целиакии в острой стадии заболевания (табл. 2) были частичная или полная атрофия ворсинок слизистой оболочки тощей кишки (менее 200 мкм), удлинение крипт (более 250 мкм), снижение коэффициента ворсинка/крипта менее 0,8, увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов более 40% к количеству эпителиоцитов.

В нашем исследовании были выявлены разноплановые изменения основных морфометрических показателей в исследуемых группах. Так, получены статистически значимые различия между группами детей с острым течением целиакии в сравнении с группой детей с пищевой аллергией и целиакией в стадии ремиссии.

Для целиакии в острый период были характерны атрофия или гипотрофия ворсинок — 118,9 (89,5) мкм, углубление крипт — 324,9 (79,8) мкм, увеличение инфильтрации межэпителиальными лимфоцитами — 62,6 (24,2)%. В ремиссии целиакии (при соблюдении безглютеновой диеты более 6 мес) увеличивалась длина ворсинок — до 276,4 (73,7) мкм, гипертрофия крипт уменьшалась — до 220,6 (55,6) мкм, уменьшалась инфильтрация межэпителиальными лимфоцитами — 43,5 (55,6)%. Оценка динамики основных морфометрических показателей с учётом продолжительности соблюдения безглютеновой диеты показала, что полное восстановление слизистой оболочки тонкой кишки при целиакии происходит через 1–1,5 года соблюдения строгой безглютеновой диеты. При нарушении диеты вновь возникали дистрофические изменения в слизистой оболочке (рис. 1).

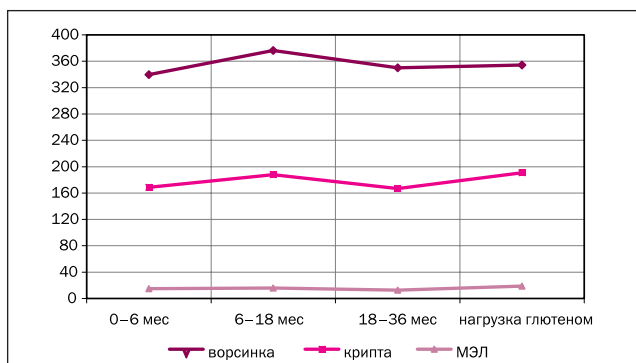
Рис. 1. Динамика основных морфометрических показателей при целиакии (ОП-острый период, НД-нарушение диеты, НГ-нагрузка глютенем)



При пищевой аллергии высота ворсинок [357 (98,8) мкм] и глубина крипт [183,9 (98,8) мкм], значения межэпителиальной инфильтрации [16 (6,8)%] лежали в пределах возрастной нормы вне зависимости от продолжительности безглютеновой диеты и статистически значимо не отличались от основных морфометрических показателей в ремиссии целиакии (рис. 2). Отсутствие достоверных морфологических различий у детей с пищевой аллергией и целиакией на фоне соблюдения безглютеновой диеты в течение 6 мес, то есть в начале клинической ремиссии целиакии, в очередной раз указывает на необходимость своевременного морфологического исследования.

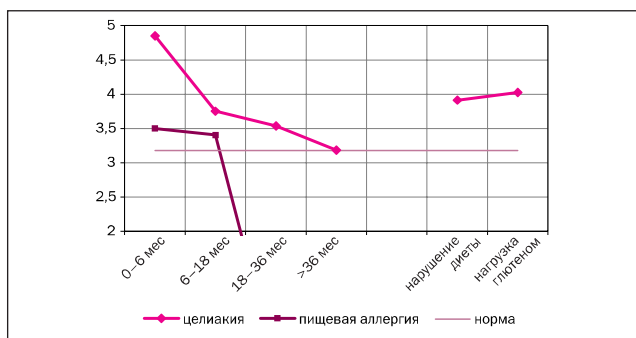
Для иммунологического скрининга целиакии до сих пор используют определение АГА классов IgA и IgG с помощью иммуноферментного анализа. Данный метод обладает высокой чувствительностью при недостаточной специ-

Рис. 2. Динамика основных морфометрических показателей при пищевой аллергии



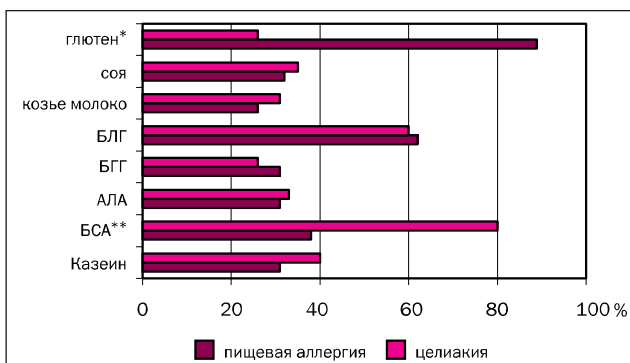
фичности. Так, ложноположительные результаты можно получить при пищевой аллергии к глютену, синдроме раздражённой кишки, воспалительных заболеваниях кишечника [11]. При целиакии повышение АГА более специфично для детей, чем для взрослых [12,13]. В нашем исследовании концентрация специфических IgG-АГА была статистически значимо выше в острый период целиакии, по сравнению со значениями, полученными в период ремиссии целиакии и при пищевой аллергии ($p < 0,01$). У больных целиакией концентрация IgG-АГА достигала нормальных значений в среднем после 3 лет соблюдения безглютеновой диеты и увеличивалась при нарушении диеты, а также при проведении нагрузочной пробы с глютенем (рис. 3). При пищевой аллергии элиминация глютена быстро (менее чем через 1 год) приводила к снижению концентрации IgG-АГА.

Рис. 3. Динамика специфических IgG-АГА при целиакии и пищевой аллергии



В ходе обследования у всех детей с целиакией и пищевой аллергией выявлена высокая концентрация общего IgE в сыворотке крови ($p = 0,16$). Специфические IgE к глютену в сыворотке крови определены у 19 человек в группе детей с пищевой аллергии и 26 человек из группы с целиакией. Специфические IgE-АГА статистически значимо чаще ($p < 0,01$) определялись у детей с пищевой аллергией (89%), чем с целиакией (26,9%) (рис. 4), что можно считать важным дифференциально-диагностическим критерием. Как при пищевой аллергии, так и при целиакии одинаково часто выявляли сенсibilизацию к основным пищевым аллергенам: белкам коровьего молока, сои, козьего молока, то есть аллергия была поливалентной. Нами выявлены статистически значимые различия в структуре сенсibilизации к белкам коровьего молока: при целиакии чаще наблюдали чувствительность к бычьему сывороточному альбумину, в то время как при пищевой аллергии выявляли сенсibilизацию ко всем белковым фракциям коровьего молока.

Рис. 4. Чувствительность к основным пищевым аллергенам при целиакии и пищевой аллергии (* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$)



Важным этапом изучения патогенеза целиакии стало открытие в 1997 г. Dieterich et al. тканевой трансглутаминазы (tTG) — высокоспецифичного эндомизиального аутоантигена при целиакии. Тканевая трансглутаминаза участвует в тканевой репарации, синтезе коллагена, а также деамидирует глиадин с последующей презентацией иммунокомпетентным клеткам. Специфичность определения IgA антител к тканевой трансглутаминазе (IgA anti-tTG) при целиакии достигает 95–100% [14,15]. В нашем исследовании концентрация IgA anti-tTG в сыворотке крови была определена у 44 больных целиакией и у 21 больного пищевой аллергией. Диагностические титры IgA anti-tTG выявлены у 11 детей (25%), из них у 5 детей с целиакией в острой стадии заболевания, а также у 6 детей, нарушающих безглютеновую диету. При строгом соблюдении диеты концентрация IgA anti-tTG в ремиссии целиакии была в пределах нормы и не отличалась от таковой при пищевой аллергии ($p > 0,05$). Концентрация IgA anti-tTG коррелировала с концентрацией специфических IgA АГА ($r = 0,58$).

Концентрация IgG anti-tTG была определена у 29 детей с целиакией и 21 детей с пищевой аллергией. Диагностические титры IgG anti-tTG выявлены у 48% детей с целиакией как в острый период заболевания ($n = 6$), так и в стадию ремиссии ($n = 8$) при соблюдении безглютеновой диеты до 2 лет или её нарушении, а также у 33% детей с пищевой аллергией. Таким образом, IgG anti-tTG одинаково часто присутствуют как в группе детей с целиакией, так и при пищевой аллергии к злакам ($p = 0,2$), что позволяет думать о недостаточной специфичности этого критерия для диагностики целиакии.

ВЫВОДЫ

Разные подходы к диагностике целиакии и пищевой аллергии к глютену, различные формы течения целиакии, многообразие гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии зачастую не позволяют на клиническом уровне провести грань между целиакией и гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии к злакам. Отсутствие различий основных морфометрических показателей при целиакии и пищевой аллергии на фоне соблюдения безглютеновой диеты в течение 6 мес не позволяет установить нозологический диагноз и значительно усложняет диагностику, обуславливая необходимость проведения небезопасной процедуры — нагрузочной пробы с глютенем. «Золотым стандартом» диагностики целиакии остаётся морфологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки, его необходимо проводить в острой стадии заболевания до назначения безглютеновой диеты.

В нашем исследовании показано, что с целью дифференциальной диагностики целиакии и пищевой аллергии информативно определение в сыворотке крови специфических IgG и IgE антител к глютену (глюадину). Определение концентрации антител к тканевой трансглутаминазе информативно только в острой стадии заболевания до назначения безглютеновой диеты, а также как средство контроля за соблюдением диеты. Более специфичны для целиакии IgA anti-tTG, в то время как IgG anti-tTG одинаково часто присутствуют при целиакии и пищевой аллергии.

Таблица 1. Анамнестические данные в группах детей с целиакией и пищевой аллергией

Признак	целиакия	пищевая аллергия
Острые кишечные инфекции в дебюте	+	-
Латентный период	+	-
Сочетание с первичной/вторичной лактазной недостаточностью	++	+

Таблица 2. Морфологические критерии постановки диагноза целиакии в острый период

Основные критерии
Частичная или полная атрофия ворсинок (менее 200 мкм)
Удлинение крипт (более 300 мкм)
Снижение коэффициента ворсинка/крипта (менее 0,8)
Увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов (более 40%)
Косвенные морфологические признаки
Массивная инфильтрация собственной пластинки плазмócитами, лимфоцитами, тучными клетками
Уплотнение эпителиального пласта
Уменьшение высоты щёточной каёмки
Увеличение митотического индекса энтероцитов в криптах

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ревякина В.А., Боровик Т.Э. Лечебное питание детей с пищевой аллергией. Пособие для врачей: — М, 2005. — 38 с.
2. Kaukinen K., Turjanmaa K., Maki M. et al. Intolerance to cereals is not specific for coeliac disease // Scand. J Gastroenterol. — 2000. — V. 35, № 9. — P. 942–926.
3. West J., Logan R.F., Smith C.J. et al. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study // BMJ. — 2004. — V. 329, № 7468. — P. 716–719.
4. Fornaroli F., Drago S., Di Pierro M.R. et al. Celiac disease; a world in exploration // Minerva. Pediatr. — 2003. — V. 55, № 1. — P. 23–31.
5. Ciacci C., Cavallaro R., Iovino P. et al. Allergy prevalence in adult celiac disease // J Allergy Clin Immunol. — 2004. — V. 113, № 6. — P. 1199–1203.
6. Murray J.A., Van Dyke C., Plevak M.F. et al. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001 // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — V. 1, № 1. — P. 19–27.
7. Эмануэль В.Л., Вохмянина Н.В., Ревнова М.О. и др. Лабораторная диагностика целиакии. Методические рекомендации. — СПб., 2004. — 28 с.
8. Sampson H.A. Update on food allergy // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — V. 113, № 5. — P. 805–819; quiz 820.

9. Sabra A., Bellanti J.A., Rais J.M. et al. IgE and non-IgE food allergy // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2003. — V. 90, № 6 (Suppl. 3). — P. 71–76.
10. Лаврова Т.Е., Ревякина В.А., Боровик Т.Э и др. Современный взгляд на проблему пищевой непереносимости // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — 3, № 6. — С. 40–49.
11. Sollid L.M. Molecular basis of celiac disease // Ann. Rev. Immunol. — 2000. — V. 18. — P. 53–81.
12. Bode S., Gudmand-Hoyer E. Evaluation of the gliadin antibody test for diagnosing coeliac disease // Scand. J. Gastroenterol. — 1994. — V. 29, № 2. — P. 148–152.
13. Мухина Ю.Г., Ужевко С.А., Котлукова Н.А. Критерии остроты патологического процесса при целиакии у детей // Педиатрия. — 1991. — № 7. — С. 23–26.
14. Baudon J.J., Johanet C., Absalon Y.B. et al. Diagnosing celiac disease: a comparison of human tissue transglutaminase antibodies with antigliadin and antiendomysium antibodies // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. — 2004. — V. 158, № 6. — P. 584–548.
15. Rostom A., Dube C., Cranney A. et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review // Gastroenterology. — 2005. — V. 128, № 4 (Suppl. 1). — P. 38–46.

Е.А. Кислякова (специальная премия)

Реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями «Вишенки», Смоленск

Влияние комплексной реабилитации с применением ботулинического токсина типа А на показатели физического и моторного развития детей и подростков с детским церебральным параличом

ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ (ДЦП) — АКТУАЛЬНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА, ЧТО ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ИНВАЛИДНОСТИ ПАЦИЕНТОВ. В РАБОТЕ ПРОВЕДЕНА ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У 38 ПАЦИЕНТОВ С ДЦП. КОМПЛЕКС РЕАБИЛИТАЦИИ ВКЛЮЧАЛ МАССАЖ, ФИЗИОТЕРАПИЮ, ЛФК, МЕТОД ДИНАМИЧЕСКОЙ ПРОПРИОЦЕПТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛЕЧЕБНЫХ КОСТЮМОВ «ГРАВИСТАТ» ИЛИ «АДЕЛИ», ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИЮ ИЛИ ЛАЗЕРНУЮ АКУПUNKТУРУ И ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА ТИПА А (БТА). У 10 ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ СИММЕТРИЧНОГО ШЕЙНОГО ТОНИЧЕСКОГО РЕФЛЕКСА БТА ВВОДИЛСЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНО В М. PECTORALIS MAJOR. ОЦЕНКУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПРОВОДИЛИ НА ОСНОВАНИИ ДИНАМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДАННЫХ ФИЗИЧЕСКОГО И МОТОРНОГО РАЗВИТИЯ С УЧЁТОМ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ, СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ БТА. ПОКАЗАНО, ЧТО КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ БТА НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНА У ПАЦИЕНТОВ В ВОЗРАСТЕ ДО 6 ЛЕТ, ПРИ ТЯЖЁЛОЙ ФОРМЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ПРИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ БТА В М. PECTORALIS MAJOR.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ, РЕАБИЛИТАЦИЯ, БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А, ФИЗИЧЕСКОЕ И МОТОРНОЕ РАЗВИТИЕ.

Контактная информация:

Кислякова Екатерина Александровна, врач-невролог, рефлексотерапевт реабилитационного центра для детей и подростков с ограниченными возможностями «Вишенки»

Адрес: г. Смоленск, пос. Вишенки, д. 5 «А», тел. (4812) 59-94-03

Исследование выполнено совместно с доктором И.Л. Алимовой.

Медико-социальная актуальность детского церебрального паралича (ДЦП) определяется высоким уровнем заболеваемости и угрозой ранней и тяжёлой инвалидизации пациентов. За последние годы в связи с ухудшением состояния здоровья беременных, а также усовершенствованием методов выхаживания новорождённых, родившихся глубоко недоношенными, в асфиксии или получивших тяжёлую черепно-мозговую травму при рождении, количество больных ДЦП не имеет тенденции к уменьшению [1, 2]. По данным официальной статистики, в Смоленской области за последние 5 лет наблюдают рост показателей заболеваемости и инвалидности вследствие ДЦП среди детей и подростков (рис. 1).

Приведённые данные свидетельствуют о необходимости проведения комплексных реабилитационных мероприятий, направленных на минимизацию тяжёлых последствий заболевания и уменьшение стойких нарушений в состоянии здоровья пациентов с ДЦП.

Е.А. Kisliakova

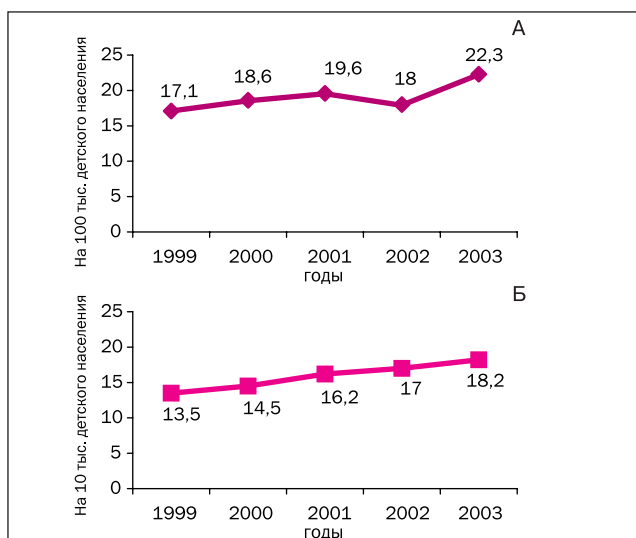
Rheabilitation center for children and adolescents with limited abilities "VISHENKI", Smolensk

Complex rheabilitation including botulin toxin a injections in patients with infantile cerebral palsy – influence on physical and motor development

INFANTILE CEREBRAL PALSY (ICP) IS AN IMPORTANT MEDICAL AND SOCIAL PROBLEM, ASSOCIATED WITH HIGH PREVALENCE AND DISABILITY RATES. THE EFFICACY OF REHABILITATION WAS EVALUATED IN 38 PATIENTS WITH ICP. THE COMPLEX REHABILITATION CONSISTED OF MASSAGE, PHYSIOTHERAPY, THERAPEUTIC PHYSICAL TRAINING, THE METHOD OF DYNAMIC PROPRIOCEPTIVE CORRECTION USING GRAVISTAT AND ADELY THERAPEUTIC DEVICES, TRADITIONAL AND LASER ACUPUNCTURE AND BOTULIN TOXIN A INJECTIONS, WHICH WERE USED IN 10 PATIENTS WITH SYMMETRIC NECK-RIGHTING REFLEX. BOTULIN TOXIN A WAS INJECTED IN M. PECTORALIS MAJOR. THE EFFICACY WAS BASED ON DYNAMIC EVALUATION OF PHYSICAL AND MOTOR DEVELOPMENT REGARDING AGE, DISEASE SEVERITY AND INJECTION ROUTE OF BOTULIN A TOXIN. THE STUDY HAS SHOWN THAT COMPLEX REHABILITATION WITH BOTULIN TOXIN A HAS BEEN MORE EFFECTIVE IN PATIENTS UNDER 6 YEARS WITH SEVERE COURSE OF ICP WITH ADDING OF BOTULIN TOXIN A INJECTIONS IN M. PECTORALIS MAJOR.

KEY WORDS: INFANTILE CEREBRAL PALSY, REHABILITATION, BOTULIN TOXIN A, PHYSICAL AND MOTOR DEVELOPMENT.

Рис. 1. Показатели заболеваемости (А) и инвалидности (Б) вследствие ДЦП в Смоленской области



Предложенный приблизительно 10 лет назад метод лечения детей со спастическими формами ДЦП ботулиническим токсином типа А (БТА) — периферическим миорелаксантом пролонгированного действия — показал высокую эффективность [3, 4]. БТА — белок с большой молекулярной массой (приблизительно 150 кДа), состоящий из тяжелой и легкой цепей, связанных между собой одной дисульфидной связью. В основе механизма действия БТА лежит блокада выделения ацетилхолина из пресинаптической терминали α -мотонейрона, вследствие расщепления легкой цепью синаптосомального протеина (SNAP-25) — цитоплазматического транспортного белка [5]. Таким образом, БТА препятствует слиянию везикул, содержащих ацетилхолин, с пресинаптической мембраной и делает невозможным транспорт ацетилхолина в синаптическую щель, что приводит к развитию денервации мышцы. Терапевтический эффект препарата заключается в снижении тонуса мышц и отличается стойкостью (сохраняется в течение 4 мес) [6]. Временной интервал, в течение которого продолжается действие препарата, используют для формирования двигательных навыков и стереотипов у пациентов [7,8,9]. Для достижения максимального эффекта у детей лечение БТА рекомендуют проводить в сочетании с комплексом других индивидуально подобранных лечебных процедур, таких, как физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура, массаж, ортезирование [10,11]. Оценка эффективности применения БТА в комплексной реабилитации детей с ДЦП преимущественно касалась динамики мышечного тонуса и двигательных навыков. Работ по анализу влияния комплексной реабилитации с применением БТА на показатели физического развития пациентов, страдающих ДЦП, с учётом возраста и степени тяжести заболевания в доступной литературе мы не обнаружили. Целью нашего исследования стала оценка влияния комплексной реабилитации с применением БТА на показатели физического и моторного развития пациентов с ДЦП в зависимости от возраста и степени тяжести заболевания.

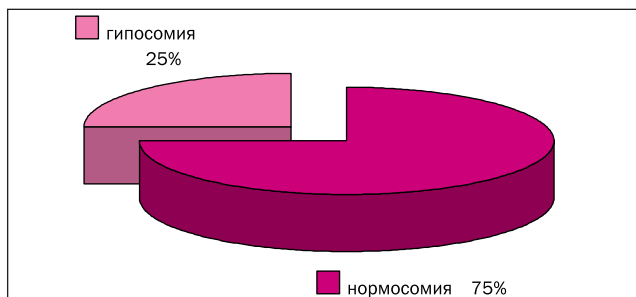
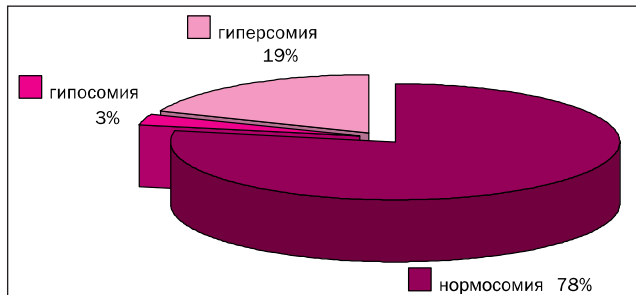
ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы в динамике 38 больных с ДЦП в форме спастической диплегии (основная группа), которые были распределены на группы в соответствии с возрастом (3–6, 7–14 и 15–18 лет) и тяжестью двигательных нарушений [12]. Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей.

Показатели физического развития оценивали по длине тела (в положении лёжа и стоя), коэффициенту стандартного отклонения (SDS) роста, скорости роста (см/год) и SDS скорости роста [13]. Неврологическое обследование включало общепринятый осмотр, дополненный нейроортопедическими тестами, позволяющими выявить спастичные мышцы и оценить их влияние на формирование патологических установок и контрактур в суставах: 1) тест тыльной флексии стопы (по Bleck E.), проводившийся для определения характера спастичности каждой из головок трёхглавой мышцы голени и степени эквинусной деформации стопы; 2) Hamstring-тест — для выявления степени напряжения мышц сгибателей голени; 3) гониометрия — для определения объёма активных и пассивных движений в суставах нижних конечностей (тазобедренных, коленных и голеностопных) при помощи угломера. Реабилитационные мероприятия включали массаж, физиотерапию (амплипульс, магнитотерапию), ЛФК, метод динамической проприоцептивной коррекции с использованием лечебных костюмов «Гравистат» или «Адели», иглорефлексотерапию или лазерную акупунктуру при помощи аппарата квантовой терапии «Рикта-05» (ЗАО «МИЛТА–ПКП ГИТ», Россия) и применение препаратов БТА: «Ботокс» (Allergan, Inc., США, официальный дистрибьютор в РФ ЗАО «Здоровье семьи») и «Диспорта» (Ipsen Ltd, Slough, UK). Общая суммарная доза вводимого препарата составила 5–10 ЕД/кг для «Ботокса» (20–30 ЕД/кг для «Диспорта»), её равномерно распределяли на все поражённые мышцы. В большую грудную мышцу препарат вводили в дозе 1–2 ЕД/кг («Ботокс») или 5 ЕД/кг («Диспорт»).

В соответствии с характером спастичности и последующей необходимостью обучения больных выполнению основных двигательных актов у 28 больных (1-я группа) БТА вводили в приводящие мышцы бёдер, в сгибатели голени, *m. rectus femoris*, *m. gastrocnemius*, *m. soleus*, *m. tibialis anterior*. Среди тонических рефлексов наиболее выраженное влияние на характер позных нарушений и задержку локомоции при ДЦП [14] оказывает симметричный шейный тонический рефлекс. У 10 больных (2-я группа) в связи с наличием симметричного шейного тонического рефлекса БТА вводили дополнительно в *m. pectoralis major* (подана справка на изобретение 2005132716 (036646) от 24.10.2005). Сущность метода состоит в том, что одновременно с введением препарата в спастичные мышцы верхних или нижних конечностей препарат вводят дополнительно в большую грудную мышцу. Введение препарата в большую грудную мышцу приводит к разрыву дуги рефлекса, который начинается в проприорецепторах мышц шеи, проходит через ядра, лежащие на уровне второго-третьего шейных сегментов, и заканчивается в эффекторах мышц верхних и нижних конечностей [14]. В результате прерывается цепь патологической афферентной импульсации, поступающей от проприорецепторов мышц шеи и плечевого пояса в двигательные центры коры. При условии функциональной сохранности двигательных отделов коры головного мозга и назначении адекватного двигательного режима становится возможной стимуляция выпрямительных установочных рефлексов. Комплексное обследование проводили в динамике через 1 и 4–6 мес после завершения курса реабилитационных мероприятий.

Статистический анализ полученных данных проводился на ПЭВМ с помощью пакета программ Statgraphics Plus Version 2.1 и Excel из пакета MS Office 97 с использованием непараметрических критериев. В качестве основной выборочной характеристики использовали медиану (Me). Критический уровень значимости составил 0,05.

Рис. 2. Показатели физического развития детей с ДЦП**Рис. 3.** Показатели физического развития детей контрольной группы

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ антропометрических данных показал, что у большинства детей с ДЦП, так же как и в контрольной группе, уровень физического развития был средним (рис. 2, 3). Следует отметить, что среди больных с ДЦП не было пациентов с высоким уровнем физического развития ($p < 0,001$ при сравнении с контролем). Кроме того, у детей с ДЦП статистически значимо чаще по сравнению с контрольной группой выявляли гипосомию (25 и 3% соответственно, $p < 0,001$). Средний показатель SDS роста в основной группе составил $-2,15$, в контрольной — $-1,16$ ($p < 0,05$). Установлено, что задержка роста коррелирует с возрастом больных (рис. 4) и тяжестью заболевания (рис. 5). Так, наиболее выраженное отставание в физическом развитии отмечено у пациентов в возрасте 15–18 лет и при тяжёлой степени заболевания ($p < 0,05$).

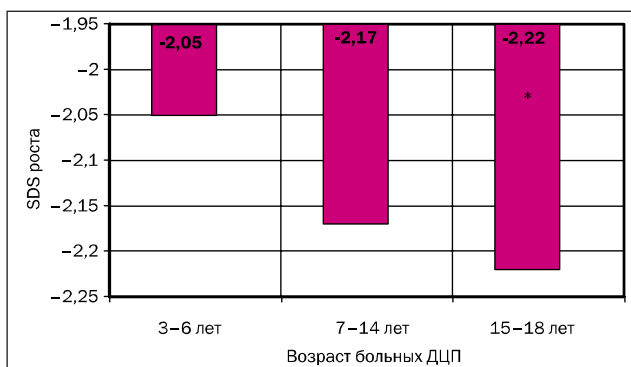
При динамическом обследовании через 4–6 мес после завершения курса реабилитации (рис. 6) у пациентов с ДЦП выявлено статистически значимое увеличение показателей скорости роста с $5,81$ см до $9,37$ см ($p < 0,005$) и SDS скорости роста с $-0,25$ до $3,43$ ($p < 0,01$).

Подобная динамика антропометрических показателей, отмеченная у 75% пациентов ($p < 0,002$), наблюдалась на фоне снижения мышечного тонуса в нижних конечностях, о чём свидетельствовали увеличение объёма пассивных и активных движений в суставах (коленном и голеностопном), улучшение стереотипа походки и выработка навыка самостоятельной ходьбы. Наиболее выраженное снижение

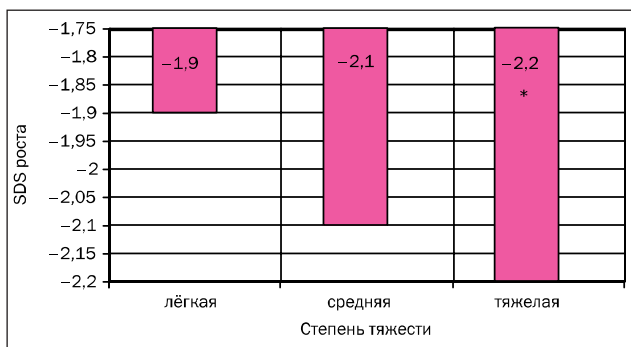
Таблица 1. Динамика показателей (Ме, °) объёма движений в суставах нижних конечностей до и после введения БТА

	I группа, n=28		II группа, n=10	
	До введения	После введения	До введения	После введения
Hamstring тест, D/S	133/131	138/140	123/120	146*/147*
Тильное сгибание стопы при согнутом коленном суставе, D/S	75/75	68/65	82/84	64*/67*
Тильное сгибание стопы при разогнутом коленном суставе, D/S	84/82	72/70	92/93	75*/75*
Объём активных движений в голеностопном суставе	0	5	0	10*

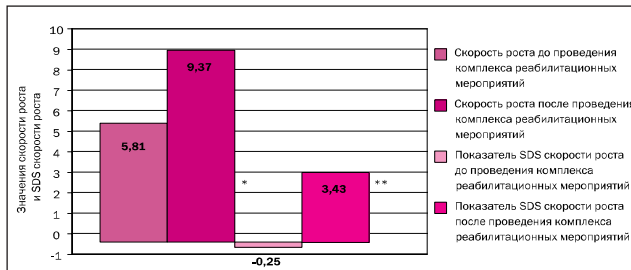
* — статистически значимые различия показателей до и после введения БТА.

Рис. 4. Показатели SDS роста у пациентов с ДЦП разных возрастных групп

* — статистически значимые различия показателей SDS роста у пациентов 15–18 и 3–6 лет.

Рис. 5. Показатели SDS роста у пациентов с ДЦП в зависимости от тяжести заболевания

* — статистически значимые различия показателей SDS роста у пациентов с тяжёлой и лёгкой степенью заболевания.

Рис. 6. Показатели скорости роста и SDS скорости роста до и после проведения комплекса реабилитационных мероприятий

* — статистически значимые различия показателей скорости роста до и после проведения комплекса реабилитационных мероприятий;

** — статистически значимые различия показателей SDS скорости роста до и после проведения комплекса реабилитационных мероприятий.

ние мышечного тонуса наблюдалось у пациентов, которым дополнительно вводили БТА в *m. pectoralis major*. Объём движений в суставах, зафиксированный через 1 мес после введения БТА, приведён в табл. 1.

Таблица 2. Показатели (Ме) скорости роста и SDS скорости роста до и после проведения реабилитационных мероприятий в зависимости от возраста пациентов, степени тяжести заболевания и мышц мишеней

Клиническая характеристика больных	Скорость роста		SDS скорости роста	
	до проведения реабилитационных мероприятий	после проведения реабилитационных мероприятий	до проведения реабилитационных мероприятий	после проведения реабилитационных мероприятий
Возраст				
До 6 лет (n=21)	7,7	10,1*	0,5	2,9**
7–14 лет (n=13)	1,9	5,02	–4,43	–0,65
15–18 лет (n=4)	4,9	6,24	5,3	8,5
Степень тяжести				
Лёгкая (n=12)	4,35	5,94*	2,55	2,64
Средняя (n=12)	8,7	9,0*	0,95	1,25
Тяжёлая (n=14)	7,69	11,9*	–0,28	3,9**
Мышцы-мишени				
<i>Gastrocnemius</i> (n=16)	5,3	8,29	–2,23	1,03
<i>Gastrocnemius, pectoralis major</i> (n=10)	6,7	11,0*	–0,28	3,4**
(n=12)	1,25	7,56*	–5,12	1,63**

* — статистически значимые различия показателей скорости роста до и после проведения реабилитационных мероприятий;

** — статистически значимые различия показателей SDS скорости роста до и после проведения реабилитационных мероприятий.

Лучший эффект на рост отмечен у пациентов младшей возрастной группы, при тяжёлой форме ДЦП, а также при дополнительном введении препарата БТА в *m. pectoralis major* (табл. 2).

По-видимому, выявленные особенности физического развития детей с ДЦП можно объяснить следующим образом. С одной стороны, при спастичной форме заболевания мышцы, как правило, укорочены. Постоянно высокий тонус в мышце приводит к напряжению сухожилия, которое подвергается дистрофии и укорачивается. Дистрофические изменения захватывают не только мышцы и сухожилия, но и сустав, к которому они прикреплены, вследствие чего развивается его тугоподвижность [15]. Под влиянием изменённой функциональной нагрузки нарушаются размеры и форма бугров и отростков костей, к которым прикрепляются мышцы. Ярким примером может служить пяточная кость у больных с длительно существующей спастической эквинусной деформацией стопы. Место прикрепления *m. triceps surae* обычно гипертрофировано, подшошенная же часть пяточной кости недоразвита в связи с отсутствием опоры на пятку [12, 16]. Укорочение мышцы и костные изменения приводят к тому, что поражённые конечности не только плохо функционируют, но и отстают в росте. С другой стороны, отсутствие адекватной физической нагрузки замедляет выделение гормона роста, что тормозит рост хряща, остеогенез, а также анаболические процессы в организме [17].

Введение БТА приводит к снижению мышечного тонуса и увеличению длины икроножной мышцы [4, 18, 19, 20, 21]. Снижение мышечного тонуса происходит за счёт блокады высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель, при этом синтез ацетилхолина и его депонирование в пресинаптическом окончании, а также выделение трофических факторов не нарушаются. Этим объясняется отсутствие атрофии мышц даже после повторных инъекций, создание условий для роста и удлинения мышц и, соответственно, конечностей, для своевременной нормализации ходьбы и профилактики костных деформаций. Так, при устранении эквинусной деформации стоп становится возможной опора на пятку, что приводит к стимуляции зон роста пяточной кости. Дополнительное введение БТА в большую грудную мышцу приводит к более существенному снижению мышечного тонуса. Применение методов физической реабилитации и курса рефлексотерапии потенцирует терапевтический эффект препарата [22].

Таким образом, комплексная реабилитация с применением препаратов БТА при ДЦП приводит к улучшению показателей физического развития пациентов за счёт снижения мышечного тонуса, увеличения объёма движений в суставах и улучшения двигательных навыков, особенно при раннем начале лечения (до 6-летнего возраста) и при тяжёлой форме заболевания. Полученные данные расширяют возможности реабилитации и оптимизируют прогноз инвалидизации больных с ДЦП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Левченкова В.Д., Сатанова Ф.С., Деревягин В.И., Борисенко О.В. Морфологические изменения центральной нервной системы при детском церебральном параличе // Материалы Всероссийской конференции: Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга. — М.: Икар, 2005. — С. 157–164.
2. Семёнова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией ДЦП. — М.: Антидор, 1999. — 428 с.

3. Дутикова Е.М. Отдаленные результаты в лечении детского церебрального паралича, качество жизни: Материалы научно-практической конференции. — М., 2002. — С. 20–22.
4. Cosgrove A.P., Corry I.S., Graham H.K. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy // Dev. Med. Child. Neurol. — 1994. — V. 36. — P. 386–396.
5. Jankovic J. Botulinum toxin in movement disorders // Current Option in Neurol. — 1994. — V. 7. — P. 358–366.

6. Dolly O.J. Therapeutic and research exploitation botulinum neurotoxins // Eur. J. Neurol. — 1997. — V. 4., Suppl.2 — P. 5–10.
7. Сальков В.Н. Применение ботулотоксина А при спастических формах детского церебрального паралича у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2003. — 90 с.
8. Спивак Б.Г., Афанасьев Е.Н. Опыт применения препарата «Ботокс» в комплексном лечении детей с ДЦП // Тез. докл. научно-практической конференции, посвященной 80-летию Евпаторийского центрального детского клинического санатория Министерства обороны Украины. — Евпатория, 2000. — С. 61–62.
9. Wallesch C.W., Maes E., Lacomte P. Costeffectiveness of botulinum toxin type A injection in patients with spasticity following stroke: A German perspective // Eur. J. Neurol. — 1997. — V. 4., suppl. 2. — P. 53–57.
10. Орлова О.Р., Артемьев Д.В. Лечение токсином ботулизма фокальных дистоний и лицевых гиперкинезов // Неврологический журнал. — 1998. — № 3. — С. 28–32.
11. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., Мельничук П.В. Болезни нервной системы. Руководство для врачей: в 2 т. / Т. 2. — М.: Медицина, 1995. — 512 с.
12. Перхурова И.С., Лузинович В.М., Сологубов Е.Г. и др. Регуляция позы и ходьбы при детском церебральном параличе и некоторые способы коррекции. — М.: Книжная палата, 1996. — 242 с.
13. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. — М.: ИндексПринт, 1998. — 312 с.
14. Журавлев А.М., Перхурова И.С., Семенова К.А., Витензон А.С. Хирургическая коррекция позы и ходьбы при детском церебральном параличе. — Ереван: Астан, 1986. — 231 с.
15. Белоусова Е.Д. Лечение повышенного мышечного тонуса (спастичности) у детей // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. — 2004. — Т. 1. — № 2. — С. 40–44.
16. Семенова К.А., Мастоюкова Е.М., Смуглин М.Я. Клиника и реабилитационная терапия детского церебрального паралича. — М.: Медицина, 1972. — 328 с.
17. Воронцов И.М. Закономерности физического развития детей и методы его оценки. — Л.: ЛПМИ, 1986. — С. 20–23.
18. Eames N., Baker R., Hill N., Graham K. // Developmental Medicine Child. — 1999. — V. 41. — P. 226–232.
19. Corry I.S., Cosgrove A.P., Walsh E.G. et al. Botulinum toxin A in the hemiplegic upper limb: a double-blind trial [see comments] // Dev. Med. Child. Neurol. — 1997. — V. 9. — P. 185–193.
20. Koman L.A., Mooney J.F., Smith B. et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigations // Journal of Paediatric Orthopaedics. — 1993. — V. 13. — P. 489–495.
21. Sutherland D.H., Kaufman K.R., Wyatt M.P., Chambers H.G. Injection of Botulinum A toxin into gastrocnemius muscle of patients with cerebral palsy: a 3-d motion analysis study // Developmental Medicine and Child Neurology. — 1995. — V. 37. (Suppl.). — P. 17.
22. Сальков В.Н., Кислякова Е.А. К вопросу о сочетанном применении ботулотоксина А (ботокса), рефлексоакупунктуры и физических методов реабилитации при спастической форме детского церебрального паралича // Материалы Всероссийской конференции «Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга». — М.: Икар, 2005. — С. 235–238.

Обзор зарубежной прессы

ПАРЕНТЕРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРА

В Афинской клинике ISAO (Греция) разработана серия методик для определения количества и состава питательных смесей, которые предназначены для недоношенных и ослабленных младенцев.

Соответствующие алгоритмы основаны на литературных данных и собственном опыте выхаживания таких новорожденных. С помощью компьютерных программ можно получить состав сбалансированного парентерального питания, исходя из биологического возраста и физиологии ребенка, его массы тела, особенностей беременности, наличия тех или иных заболеваний у новорожденного и других параметров. В течение полугода эти методики проходили испытание на базе клиники. В результате значительно улучшилось качество работы педиатров и фармацевтов, а количество ошибок, связанных с неправильным режимом вскармливания, было сведено к минимуму. Консультации можно получить по электронному адресу diatrofi@iaso.gr.

*Pharm World Sci.,
2005, V. 27(4), P. 305–310.*

РАЗРАБОТАНЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ УНИВЕРСАЛЬНОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА

Австралийские исследователи показали, что устойчивость организма к вирусным инфекциям зависит от активности белка SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1 — супрессор 1 внутриклеточной передачи сигнала). Этот белок участвует в регуляции иммунного ответа, блокируя синтез интерферона, который вырабатывается в ответ на вирусную инфекцию и стимулирует иммунную систему. Поэтому «выключение» гена SOCS1 усиливает синтез интерферона. Начата работа над получением лекарственных средств, способных ингибировать экспрессию этого гена. Такие препараты должны быть не токсичными для человека и не содержать генетически модифицированных белков-супрессоров. Модельные опыты на мышах показывают, что полученные этими исследователями синтетические ингибиторы синтеза SOCS1 опосредуют устойчивость животных к различным вирусам, включая вирусы гриппа, гепатита и т. д.

*Nature Immunology,
2006, № 1, P. 245.*

О.Л. Колобова (специальная премия)

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия

Гетерогенность маркёров риска развития первичной артериальной гипертензии у детей и подростков

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (АГ) И ЕЁ ОСЛОЖНЕНИЙ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ — ОДНА ИЗ ВАЖНЫХ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ, ПОСКОЛЬКУ НЕ ВЫЗЫВАЕТ СОМНЕНИЙ, ЧТО ИСТОКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ЗАКЛАДЫВАЮТСЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ. В НАСТОЯЩЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНЫ 229 ДЕТЕЙ, ИЗ КОТОРЫХ ОСНОВНУЮ ГРУППУ СОСТАВИЛИ 113 ЧЕЛОВЕК (60 МАЛЬЧИКОВ И 53 ДЕВОЧКИ) С ПОВЫШЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ, КОНТРОЛЬНУЮ ГРУППУ — 116 ЧЕЛОВЕК (60 МАЛЬЧИКОВ И 56 ДЕВОЧЕК). ВОЗРАСТ ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ БЫЛ ОТ 6 ДО 17 ЛЕТ. ИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ АГ В РАБОТЕ ИССЛЕДОВАЛИ I/D ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АСЕ); G6A ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА; A1166C ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА РЕЦЕПТОРА I ТИПА АНГИОТЕНЗИНА II; ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА E (APOE); TRP64ARG β_3 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА; C677T ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА MTHFR. ВЫЯВЛЕНО СТАТИСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЕ ПОВЫШЕНИЕ ЧАСТОТЫ I АЛЛЕЛЯ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЁРА I/D ГЕНА АСЕ И 677T ГЕНА MTHFR У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АГ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППОЙ. ОТМЕЧЕНО, ЧТО КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИЙ ОБЩЕГО ХОЛЕСТЕРИНА И ХОЛЕСТЕРИНА ЛПНП НАИБОЛЕЕ СТАБИЛЬНАЯ, НЕ ЗАВИСИТ ОТ ПОЛА, ВОЗРАСТА И ОТЯГОЩЁННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ ПО ПЕРВИЧНОЙ АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ПЕРВИЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЁРЫ, КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ.

Контактная информация:

Колобова Оксана Леонидовна,
ассистент кафедры госпитальной педиатрии
Санкт-Петербургской государственной
педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, г. Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 542-85-82

Исследование выполнено под руководством профессора И.М. Воронцова совместно с доктором В.И. Ларионовой.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (АГ) И ЕЁ ОСЛОЖНЕНИЙ НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ — ОДНА ИЗ ВАЖНЫХ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ [1, 2]. По данным Г.И. Образцовой (1998), частота артериальной гипертензии среди детей и подростков Санкт-Петербурга к концу 1990-х годов не только не снизилась, но и имеет тенденцию к нарастанию [3]. Так, в 1986 г. число подростков с повышенным артериальным давлением составляло 30%, а в 1996 г. — 33%, причем у мальчиков повышенное артериальное давление регистрируется в два раза чаще, чем у девочек. Актуальным представляется изучение молекулярно-генетических маркёров, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистой патологии и их связи с клиническими особенностями течения АГ, так как в большинстве случаев прослеживается чёткая наследственная предрасположенность к ним [4–6].

Целью настоящего исследования стало изучение гетерогенности маркёров риска развития первичной АГ у детей и подростков на основе комплексной оценки результатов клинических, биохимических и генетических методов исследования.

О.Л. Colobova

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy,
St. Petersburg

Heterogeneity of primary blood hypertension risk factors in children and adolescents

THE DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT METHODS USED FOR BLOOD HYPERTENSION AND ITS' COMPLICATIONS IS A CRUCIAL CONCERN OF PEDIATRICS. THE STUDY INCLUDED 229 CHILDREN, THE STUDY GROUP CONSISTED OF 113 CHILDREN (60 BOYS, 53 GIRLS) WITH ELEVATED BLOOD PRESSURE, THE CONTROL GROUP CONSISTED OF 116 CHILDREN (60 BOYS, 56 GIRLS). THE AGE RANGED BETWEEN 6 AND 17 YEARS. THE STUDY INVESTIGATED THE FOLLOWING GENETIC MARKERS OF BLOOD HYPERTENSION: ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME GENE(ACE) I/D POLYMORPHISM, ANGIOTENSIN G6A GENE POLYMORPHISM, TYPE I RECEPTOR TO ANGIOTENSIN II A1166C GENE POLYMORPHISM, APOLYPROTEIN E (APOE) GENE POLYMORPHISM, TRP64ARG β_3 -ADRENORECEPTOR, C677T MTHFR GENE POLYMORPHISM. STATISTICALLY SIGNIFICANT INCREASE OF I ALLELE OF POLYMORPHOUS I/D MARKER OF ACE GENE AND 677T MTHFR GENE HAS BEEN OBSERVED IN PATIENTS WITH PRIMARY BLOOD HYPERTENSION WHEN COMPARED WITH THE CONTROLS. CORRELATION BETWEEN TOTAL CHOLESTEROL AND LDLP CHOLESTEROL LEVELS HAS BEEN STRONG IN PATIENTS WITH PRIMARY BLOOD HYPERTENSION REGARDLESS TO SEX, AGE AND FAMILIAL HISTORY.

KEY WORDS: PRIMARY BLOOD HYPERTENSION, GENETIC MARKERS, CORRELATION ANALYSIS.

Задачи исследования включали анализ особенностей семейного анамнеза у обследуемых детей с первичной АГ на основе генеалогического метода; изучение частот генотипов исследованных молекулярно-генетических маркёров генов PAAC, генов APOE, β_3 -AR, MTHFR у детей и подростков с АГ; исследование возрастных и половых различий в уровнях липидных и липопротеиновых показателей при различных генотипах исследованных полиморфных маркёров генов PAAC, гена APO E, β_3 -AR, MTHFR у детей и подростков с первичной АГ и в контрольной группе; оценку влияния комплекса клинических, биохимических и генетических факторов на уровни артериального давления (АД) у детей и подростков с первичной АГ и в контрольной группе; разработку алгоритмов наблюдения детей и подростков с повышенным АД с учётом гетерогенности маркёров риска развития первичной АГ для профилактики её осложнений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 113 человек (60 мальчиков и 53 девочки) с повышенным АД. В контрольную группу включены 116 человек (60 мальчиков и 56 девочек). Возраст обследованных детей составил от 6 до 17 лет.

Все дети обследованы в многопрофильных детских городских больницах № 1 и № 2 г. Санкт-Петербурга, клинике детских болезней № 3 СПбГПМА и регулярно наблюдались в консультационно-диагностическом центре СПбГПМА в период с 1998 по 2005 гг.

Обследование детей проводили по общепринятой схеме (измерение АД согласно стандартным рекомендациям, консультации офтальмолога, невролога, ЭКГ, суточное мониторирование АД при необходимости, ЭхоКГ с доплерометрией сосудов, УЗИ почек и др.). Оценивали физическое развитие, индекс массы тела и соматотип, проводили оценку соотношения окружности талии к окружности бедер, оценку полового развития по Таннеру. С целью выявления наследственной отягощенности по АГ, сердечно-сосудистой патологии (стенокардия, инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть, сахарный диабет) у родственников первой и второй степеней родства путём анкетирования родителей собирали семейный анамнез, дополняя его опросом и анализом документации.

Из генетических маркёров АГ в работе исследовали:

- I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE);
- G6A полиморфизм гена ангиотензиногена;
- A1166C полиморфизм гена рецептора I типа ангиотензина II;
- Полиморфизм гена аполипопротеина E (APOE);
- Trp64Arg полиморфизм β_3 -адренорецептора;
- C677T полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

Статистическая обработка результатов включала описательную статистику, непараметрические методы, корреляционный анализ для непрерывных переменных, регрессионный анализ — мультифакторную и бинарную (логистическую) регрессию; логлинейный анализ — общий и подбор модели; классификационный анализ, дискриминантный анализ и кластерный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота аллелей полиморфных маркёров генов представлена в табл. 1. Статистически значимые различия выявлены для частоты I аллеля полиморфного маркёра I/D гена ACE и 677T гена MTHFR у детей с первичной АГ по сравнению с контрольной группой.

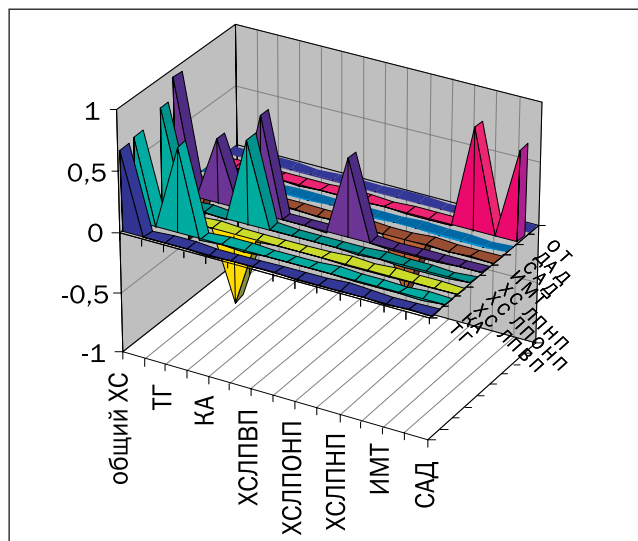
Таблица 1. Частота аллелей полиморфных генов

Аллели полиморфных генов		Основная группа	Контрольная группа	Значимость различий
I/D гена ACE	I	0,54	0,46	P=0,05
	D	0,46	0,54	
A1166C гена AT1R	A	0,75	0,72	P=0,39
	C	0,25	0,28	
G6A гена ANG	G	0,47	0,4	P=0,29
	A	0,43	0,6	
C677T гена MTHFR	C	0,69	0,78	P=0,03
	T	0,31	0,22	
Trp64Arg гена β_3 AR	Trp64	0,92	0,91	P=0,44
	Arg64	0,08	0,09	
E2/E3/E4 гена APOE	E2	0,09	0,125	P=0,19
	E3	0,78	0,75	P=0,46
	E4	0,13	0,125	P=0,47

Для проведения корреляционного анализа были выделены 2 исследуемые группы, основным отличительным признаком которых было наличие или отсутствие отягощённой наследственности по гипертонической болезни. Для всех параметров построена корреляционная матрица. Чем больше значение по амплитуде, тем сильнее связь между парами параметров. Если знак положительный, то увеличение одного параметра приводит к соответствующему увеличению другого, если знак отрицательный, то увеличение одного параметра приводит к соответствующему уменьшению другого.

На рис. 1 представлены корреляционные связи, полученные в группе мальчиков 15–17 лет без отягощённой наследственности по первичной АГ. Положительные связи получены для: (1) концентрации общего холестерина и концентрации триглицеридов, коэффициента атерогенности,

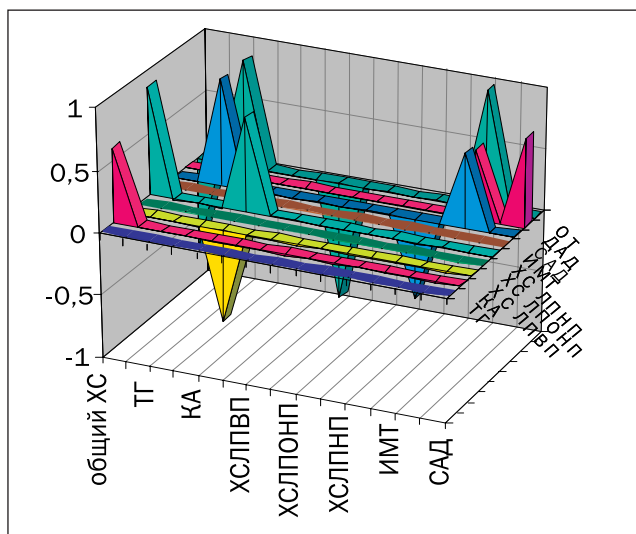
Рис. 1. Корреляционные связи параметров артериального АД, индекса массы тела и липидного спектра для мальчиков 15–17 лет без отягощённой по первичной АГ наследственности (пояснение в тексте)



концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); концентрации триглицеридов и коэффициента атерогенности, концентрации холестерина ЛПНП; коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПНП и ЛПОНП; концентрации холестерина ЛПОНП и концентрации холестерина ЛПНП; индекса массы тела и диастолического АД. Отрицательные связи получены для: концентрации общего холестерина и индекса массы тела; коэффициента атерогенности и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП); концентрации холестерина ЛПНП и индекса массы тела.

На рис. 2 представлены корреляционные связи, полученные в группе мальчиков с наследственностью, отягощённой по первичной АГ. Положительные связи получены для: концентрации общего холестерина и коэффициента атерогенности, концентрации холестерина ЛПНП; концентрации триглицеридов и систолического АД, окружности талии; коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПНП; индекса массы тела и систолического АД; диастолического АД и окружности талии. Отрицательные корреляционные связи получены для: концентрации общего холестерина и окружности талии; коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПВП; концентрации холестерина ЛПВП и окружности талии; концентрации холестерина ЛПНП и систолического АД.

Рис. 2. Корреляционные связи параметров АД, индекса массы тела и липидного спектра для мальчиков 15–17 лет с наследственностью, отягощённой по первичной АГ (пояснение в тексте)



При сравнении корреляций двух исследуемых групп был использован следующий принцип: 0 — корреляция не изменилась, 1 — появилась для группы с отягощенной наследственностью, -1 — исчезла для группы с отягощённой наследственностью, 2 — корреляция изменила знак. При коде 0 во внимание не принимается модуль коэффициента корреляции, а учитывается только значимость ($p < 0,05$).

Получены отрицательные связи для: концентрации общего холестерина и триглицеридов, холестерина ЛПОНП, индекса массы тела; концентрации триглицеридов и коэффициента атерогенности, концентрации холестерина ЛПНП; коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПОНП; концентрации холестерина ЛПОНП и холестерина ЛПНП; концентрации холестерина

ЛПНП и индекса массы тела. Получены положительные корреляции для: концентрации общего холестерина и окружности талии; концентрации триглицеридов и систолического АД, окружности талии; концентрации холестерина ЛПВП и окружности талии; индекса массы тела и систолического АД, окружности талии. Стабильными, не зависящими от отягощённой наследственности, были связи для: концентрации общего холестерина и холестерина ЛПОНП, коэффициента атерогенности; коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП; индекса массы тела и диастолического АД.

Аналогичные исследования были проведены в возрастных группах мальчиков и девочек 6–9 лет, 10–14 лет, 15–17 лет.

При сравнении двух возрастных групп мальчиков с отягощённой наследственностью 10–14 и 15–17 лет выявлены постоянные связи для: концентрации общего холестерина и коэффициента атерогенности, концентрации холестерина ЛПНП; коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП; индекса массы тела и диастолического АД. Стабильные положительные корреляции отмечены у индекса массы тела и окружности талии, стабильные отрицательные связи — у концентрации триглицеридов и коэффициента атерогенности; у коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПОНП. Отмечены следующие корреляции, не зависящие от наследственности: концентрация триглицеридов и индекс массы тела, систолическое АД; индекс массы тела и систолическое АД. Отрицательные связи отмечены у концентрации триглицеридов и холестерина ЛПВП; концентрации холестерина ЛПВП и холестерина ЛПОНП. Положительные корреляционные связи выявлены у концентрации триглицеридов и диастолического АД; систолического АД и окружности талии.

При сравнении подгруппы мальчиков 6–9 и 10–14 лет с отягощённой наследственностью отмечены следующие корреляции. Стабильными, не зависящими от отягощённой наследственности, были связи: концентрации общего холестерина и коэффициента атерогенности, концентрации холестерина ЛПНП; коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП. Отрицательные корреляции отмечены у концентрации триглицеридов и систолического АД; концентрации холестерина ЛПОНП и систолического АД. Положительные связи выявлены у: концентрации общего холестерина и индекса массы тела; коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПОНП, индекса массы тела; концентрации холестерина ЛПВП и холестерина ЛПОНП, холестерина ЛПНП, индекса массы тела; концентрации холестерина ЛПОНП и диастолического АД; индекса массы тела и систолического АД.

При сравнении трёх возрастных групп мальчиков с отягощённой наследственностью установлено, что стабильными, не зависящими от отягощённой наследственности и возраста, были следующие корреляции: концентрация общего холестерина и коэффициент атерогенности, концентрация холестерина ЛПНП; коэффициент атерогенности и концентрация холестерина ЛПВП, холестерина ЛПНП. Остальные связи меняются с возрастом, что обусловлено особенностями физиологической регуляции АД и показателей липидного спектра.

При аналогичном исследовании у девочек выявлены стабильные, не зависящие от отягощённой наследственности и возраста, корреляции между концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП. В отличие от мальчи-

ков, у девочек в возрастной группе 15–17 лет корреляция коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПВП, коэффициента атерогенности и концентрации холестерина ЛПНП становится отрицательной. Для оценки влияния пола на взаимные связи проведено сравнение внутри возрастных групп. Во всех возрастных группах стабильная корреляция отмечена между концентрацией общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Таким образом, самой стабильной, не зависящей от пола, возраста и отягощённой наследственности, является корреляционная связь концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Выводы

- Отмечено, что отягощённый семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии был у 68,2% детей и подростков с АГ и 65,7% детей и подростков контрольной группы. Отягощённый семейный анамнез по АГ был у 53,6% детей и подростков основной группы, в контрольной группе — у 40%.
- Не выявлено статистически значимых различий в частоте отягощённого семейного анамнеза по АГ у детей и подростков с первичной АГ и контрольной группы.

- Выявлено статистически значимое увеличение частоты I аллеля полиморфного маркера I/D гена ACE и 677T гена MTHFR у детей с первичной АГ по сравнению с контрольной группой.
- Не выявлено статистически значимых различий в структуре дислипидемий у детей и подростков с первичной АГ и контрольной группы. Выявлена ассоциация некоторых молекулярно-генетических маркеров с уровнями липидных и липопротеиновых показателей в основной и контрольной группах в зависимости от пола и возраста.
- Отмечено, что корреляция концентрации общего холестерина и холестерина ЛПНП является самой стабильной, не зависящей от пола, возраста и отягощённой наследственности по первичной АГ.

Заключение. На основании проведённых исследований предложены дополнения к алгоритму наблюдения детей с АГ с учётом данных молекулярно-генетического обследования. Выбор тактики наблюдения детей с повышенным АД зависит от индивидуальных сочетаний клинических, биохимических и генетических маркеров риска развития первичной АГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Титков Ю.С., Ковалев Ю.Р. Роль наследственной предрасположенности в развитии артериальной гипертензии у молодых людей // Арт. Гипертензия. – 1995. – № 1. – С.18-24.
2. Cambien F., Alhenc-Gelas F., Herbeth B. et al. Familial resemblance of plasma angiotensinogen converting enzyme levels // Am. J. Hum. Genet. – 1990. – Vol. 43. – P.774-780.
3. Образцова Г.И. Структурные показатели миокарда и генетический полиморфизм ангиотензин-превращающего фермента у детей с нормальным и повышенным уровнем артериального давления: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – СПб, 1998. – 11 с.
4. Нефедова Ю.Б., Шварц Е.И. Молекулярно-генетические механизмы развития артериальной гипертензии // Артериальная гипертензия. – 1998. – Т. 4, № 1. – С.63-71.
5. Часнык В.Г., Лясковик А.Ц., Синельникова Е.В. и др. К вопросу о нормативах артериального давления и его генетической обусловленности у детей коренных национальностей Крайнего Севера // Вестник СПбГМА им. И.И.Мечникова. – СПб, 2004. – Т. 2, № 5. – С.40-44.
6. Larionova V., Kolobova O., Volkova M. et al. The allele distribution of genes defining the predisposition to coronary heart disease among children in St-Petersburg // European J. Hum. Genetics. – 2000. – Vol. 8, Suppl. 1. – P.57.

Правила оформления публикаций

Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не допускается направление в редакцию работ, которые дублируются в других изданиях или посланы для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственность за достоверность собственных клинических исследований авторов статей.

Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В редакцию направляются 2 экземпляра рукописи, которые сопровождаются направлятельным письмом учреждения, заверенным ответственным лицом, на имя главного редактора журнала. К рукописи прилагается электронный носитель (дискета или CD), содержание которого должно быть идентичным принтерной распечатке. По согласованию с редакцией допускается направление всех материалов по электронной почте.

ПРИ ОФОРМЛЕНИИ СТАТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРИДЕРЖИВАТЬСЯ СЛЕДУЮЩИМ ПРАВИЛАМ:

1. Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см. Запрещается использование автоматических переносов. Внизу справа ставится нумерация страниц.

2. В текст статьи не включаются иллюстрации (таблицы и рисунки) или кадровые рамки для указания места их размещения в тексте.

3. Титульная страница: название статьи (не допускается употребление сокращений, а также торговых названий препаратов, продуктов питания и биодобавок); инициалы и фамилия(и) автора(ов); полное официальное название учреждений, на базе которых выполнено исследование, город и страна (если учреждение находится за пределами РФ); принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению указывается цифрами, надстрочным индексом в порядке упоминания; аннотация статьи (не более 150 слов) имеет следующую структуру: краткое вступление, отражающее актуальность проблемы, материалы и методы исследования, результаты исследования и выводы; перечень ключевых слов статьи; данные «Для корреспонденции» одного из авторов статьи (фамилия, имя и отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание, а также рабочий адрес с почтовым индексом, номерами контактных телефонов, факса, e-mail). Статью обязательно подписывают все авторы.

4. Объем статей: не более 15 страниц — для оригинальной, 20 — для лекции или обзора литературы, 7 — для описания клинического наблюдения. Оригинальная статья должна иметь следующие разделы: введение, пациенты (материалы) и методы, результаты исследования и их обсуждение, выводы (заключение). При описании клинического наблюдения приводятся результаты только тех исследований, которые имеют дифференциально-диагностическую и диагностическую ценность для описываемого случая.

5. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения. Употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается. Малоупотребительные и узкоспециальные термины должны быть расшифрованы. Сокращение слов и названий (не более 3), кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. В публикации следует пользоваться современной русскоязычной научной терминологией и не употреблять «кальки» терминов, транскрибированные с иностранных слов. В математических формулах должны быть четко размечены все элементы: латинские буквы синим, греческие красным, индексы надстрочные и подстрочные, прописные (М) и строчные (м) буквы, сходные по написанию цифры и буквы (О буква и 0 цифра).

6. При описании лекарственных препаратов должны быть указаны: международное непатентованное наименование (МНН), торговое название, фирма-изготовитель и страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены. Способ применения, дозы и формы используемых лекарственных препаратов и биодобавок должны учитывать возраст пациентов и соответствовать официальным предписаниям. Описание пострегистрационных клинических испытаний лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и средств по уходу за детьми должны обязательно включать информацию о регистрации и разрешении

к применению указанной продукции официальными разрешительными органами (регистрационный номер, дата регистрации).

7. При упоминании использованной в ходе выполнения работы лечебно-диагностической аппаратуры необходимо в скобках указать название фирмы и страну производства аппаратуры. Описание данных, полученных при использовании оригинальной, разработанной в данном учреждении, лечебно-диагностической аппаратуры требует указания номера авторского свидетельства и лицензии на внедрение этой аппаратуры, а также разрешения на её использование у детей.

8. При применении авторами инвазивных исследований и процедур должно быть приведено исчерпывающее обоснование их проведения. В отдельных случаях, до публикации материала, редакция оставляет за собой право потребовать у авторов предоставления разрешения этического комитета учреждения.

9. Все латинские названия пишутся курсивом. Первое упоминание микроорганизма должно включать полностью родовое и видовое названия, даже если микроорганизм широко известен. В дальнейшем пишется сокращенное родовое и полное видовое название. В таблицах — обязательно полностью. Слово «species» сокращается до «spp.».

10. Иллюстративный материал представляется на отдельных листах и в отдельных файлах с соответствующей нумерацией и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Таблицы строятся в редакторе Word. Графики и диаграммы — в редакторе Microsoft Graf или Statistica. Необходимо указывать цифровое значение каждого элемента диаграммы (столбик, сектор) или каждой точки графика; на осях должны быть указаны единицы измерения. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в форматах .jpeg, .tif или .eps, имеющих разрешение не менее 300 ppi, и ширину объекта не менее 100 мм. Текст-подпись — на отдельном листе в редакторе Word.

- Рисунки и фотографии (черно-белые или цветные) должны быть четкими и контрастными. На оборотной стороне каждой фотографии и рисунка ставится его номер, фамилия автора и название статьи, а также обозначается верх рисунка (простым мягким карандашом без нажима).

- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

11. Список использованной в статье литературы прилагается на отдельном листе в порядке цитирования источников. Библиографические ссылки даются в квадратных скобках через запятую в строгом соответствии со списком использованной литературы. В оригинальных статьях допускается цитирование не более 25 источников, в обзорах литературы — не более 60. В списке литературы указывается:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;

- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год издания, том, номер, цитируемые страницы;

- В статью допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не на сами диссертации, так как они являются рукописями. Авторы несут полную ответственность за точность данных, приведенных в списке использованной литературы.

ОБРАЗЦЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ЗАПИСЕЙ

1. Габуния М.С. Состояние молочных желез при применении гормональных препаратов в гинекологической практике // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 55–58.

2. Буланкина Е.В. Диагностика и прогноз развития висцеральных нарушений у детей с врожденной дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Иваново, 2002. — 24 с.

3. Kianfar H., Kimiagar M., Ghaffarpour M. Effect of daily and intermittent iron supplementation on iron status of high school girls // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 2000. — V. 70, № 4. — P. 172–177.

4. Bogen D.L., Duggan A.K., Dover G.J. et al. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population // Pediatrics. — 2000. — V. 105, № 6. — P. 1254–1259.

5. Хрусталёв Ю.М. Философия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 640 с.

Статьи высылать по адресу:

119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2/62,
тел. (495) 967-15-66, (495) 132-72-04
e-mail: pedpharm@nczd.ru



Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» представляет журналы для врачей



Заполните квитанцию и оплатите в любом отделении Сбербанка РФ

(в графе «Наименование платежа» напишите название журнала)



Извещение	Форма №ПД-4				
	ООО Торговый Дом «Медкнигасервис»				
	(наименование получателя платежа)				
	7705619040				
	(ИНН получателя платежа)				
	№	40702810800260000097			
	(номер счета получателя платежа)				
	В ОАО «Внешторгбанк» г. Москвы				
	(наименование банка и банковские реквизиты)				
	к/с 30101810700000000187				
кассир	БИК 044525187				
	(наименование платежа)				
	Дата	Сумма платежа:	руб. коп.		
	Информация о плательщике:				
	(ФИО, адрес, телефон)				
	Плательщик (подпись)				
Извещение	Форма №ПД-4				
	ООО Торговый Дом «Медкнигасервис»				
	(наименование получателя платежа)				
	7705619040				
	(ИНН получателя платежа)				
	№	40702810800260000097			
	(номер счета получателя платежа)				
	В ОАО «Внешторгбанк» г. Москвы				
	(наименование банка и банковские реквизиты)				
	к/с 30101810700000000187				
Кассир	БИК 044525187				
	(наименование платежа)				
	Дата	Сумма платежа:	руб. коп.		
	Информация о плательщике:				
	(ФИО, адрес, телефон)				
	Плательщик (подпись)				

**Стоимость подписки
через редакцию:**

«Репродуктивное здоровье детей и подростков»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 150 рублей;
год (6 номеров) — 300 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 300 рублей;
год (6 номеров) — 540 рублей

«Вопросы современной педиатрии»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 840 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1710 рублей

«Российский психиатрический журнал»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 390 рублей;
год (6 номеров) — 750 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 780 рублей;
год (6 номеров) — 1440 рублей

«Педиатрическая фармакология»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 450 рублей;
год (6 номеров) — 840 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 900 рублей;
год (6 номеров) — 1710 рублей

«Вопросы питания»:

Для физических лиц:
полгода (3 номера) — 420 рублей;
год (6 номеров) — 810 рублей
Для юридических лиц:
полгода (3 номера) — 840 рублей;
год (6 номеров) — 1590 рублей